

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
15 de octubre de 2009 (15.10.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/125029 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/4184 (2006.01) B01J 2/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

BIOTECH, S.L., C/Berlín 50, 5è 2a, E-08029 Barcelona (ES). JARNE LARDIÉS, María del Carmen [ES/ES]; ACTIVERY BIOTECH, S.L., C/Berlín 50, 5è 2a, E-08029 Barcelona (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2009/000126

(74) Mandatario: TORNER LASALLE, Elisabet; C/Bruc, 21, E-08010 Barcelona (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:

10 de marzo de 2009 (10.03.2009)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 200800962 7 de abril de 2008 (07.04.2008) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): ACTIVERY BIOTECH, S.L. [ES/ES]; C/Berlín 50, 5è 2a, E-08029 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): KORDIKOWSKI, Andreas [DE/ES]; ACTIVERY BIOTECH, S.L., C/Berlín 50, 5è 2a, E-08029 Barcelona (ES). SÁEZ MUÑOZ, Cristina [ES/ES]; ACTIVERY BIOTECH, S.L., C/Berlín 50, 5è 2a, E-08029 Barcelona (ES). VENTOSA RULL, Carles [ES/ES]; ACTIVERY

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING AMORPHOUS COMBINATIONS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS AND DIURETICS

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMBINACIONES AMORFAS DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II Y DIURÉTICOS

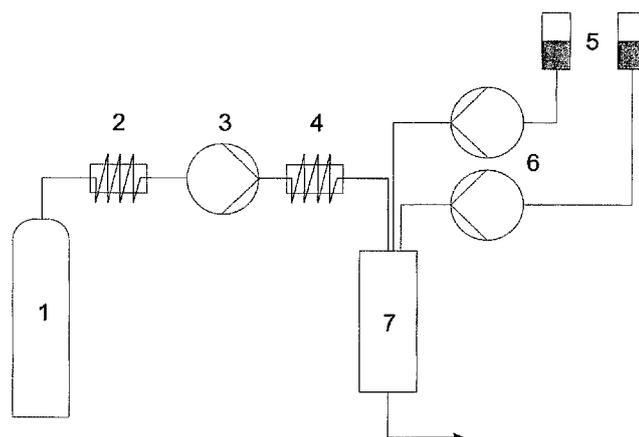


Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method for preparing amorphous combinations of angiotensin II receptor antagonist drugs and diuretics in the form of micronic particles, which comprises placing in a particle-forming vessel a solution with the active principles and a fluid compressed under supercritical conditions, wherein the vessel in which the particles are formed is at a pressure between atmospheric pressure and 10 bar. The invention also relates to the amorphous combinations that can be obtained in accordance with the method of the invention, to the use thereof for preparing solid pharmaceutical forms for oral administration, and likewise to said solid pharmaceutical forms. Said amorphous combinations exhibit good stability and maintain an amorphous state after long storage periods.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]



WO 2009/125029 A1

IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, **Publicada:**
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, — *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de combinaciones amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos en forma de partículas micrónicas, que comprende introducir en un recipiente de formación de partículas una solución con los principios activos, y un fluido comprimido en condiciones supercríticas, en donde el recipiente en el que se forman las partículas se encuentra a una presión comprendida entre la presión atmosférica y 10 bares. También se refiere a las combinaciones amorfas obtenibles de acuerdo con el procedimiento de la invención, a su utilización para la preparación de formas farmacéuticas sólidas para su administración por vía oral, y también a dichas formas farmacéuticas sólidas. Dichas combinaciones amorfas presentan una buena estabilidad y se mantienen en estado amorfo tras períodos largos de almacenamiento.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMBINACIONES AMORFAS DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II Y DIURÉTICOS

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de combinaciones amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos.

Estado de la técnica anterior

10 Los antagonistas del receptor de angiotensina II son fármacos que se pueden emplear para el tratamiento de la hipertensión. Entre ellos se pueden mencionar, según su Denominación Común Internacional (DCI):

- losartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0253310,
- valsartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0443983,
- 15 - irbesartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A.0454511,
- candesartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0459136,
- telmisartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0502314,
- tasosartán, descrito en la patente norteamericana US5149699,
- olmesartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0503785, y
- 20 - eprosartán, descrito en la solicitud de europea EP-A-0403159.

 La hidroclorotiazida (en adelante HCTZ) es un compuesto diurético que pertenece al grupo de las tiazidas, y que se encuentra descrito en la patente norteamericana US3025292.

25 Resulta bien conocido desde hace décadas que los compuestos diuréticos en general, y la HCTZ en particular, son útiles también en los tratamientos antihipertensivos, ya que contribuyen a reducir el volumen circulatorio total (acción diurética) y a reducir la carga salina (acción salurética).

 La HCTZ es uno de los diuréticos antihipertensivos más empleados, y actualmente tiene un uso muy extendido en tratamientos de la hipertensión, principalmente asociado a otros tipos de fármacos antihipertensivos (captoprilo, 30 enalaprilo, fosinoprilo, quinaprilo, candesartán, telmisartán, irbesartán, valsartán, losartán, etc.).

 Así por ejemplo en la solicitud de patente europea EP-A-0324377 se describe la asociación de antagonistas del receptor de angiotensina II, entre ellos 35 losartán, con diuréticos.

- 2 -

En la solicitud de patente PCT WO-A-03/059327 se describe que la combinación de telmisartán e hidroclorotiazida presenta efectos sinérgicos en el tratamiento de la hipertensión.

5 En el contexto del desarrollo de formas sólidas orales para el tratamiento de la hipertensión, en las solicitudes de patente PCT WO-A-97/49394 y WO-A-2005/041941 se describen mezclas que comprenden valsartán e HCTZ.

En la solicitud de patente europea EP-A-0747050 se describe una formulación que comprende irbesartán e hidroclorotiazida.

10 En la base datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios se pueden encontrar especialidades farmacéuticas que incluyen combinaciones de antagonistas de angiotensina II e HCTZ. Entre ellas se pueden mencionar, por ejemplo, ATACAND PLUS (candesartán cilexetilo), CO-DIOVAN FORTE (valsartán), FORTZAAR (losartán potásico), MICARDIS (telmisartán), COAPROVEL (irbesartán), y FUTURAN PLUS (eprosartán).

15 Las ventas anuales en todo el mundo de especialidades farmacéuticas que incluyen combinaciones de antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos superan los 8.000 millones de dólares.

20 Es conocido que un compuesto amorfo presenta en general una velocidad de disolución y una solubilidad absoluta más elevadas que el correspondiente compuesto cristalino. En el caso de principios activos farmacéuticos la velocidad de disolución adquiere una gran importancia, ya que la misma afecta a la biodisponibilidad del principio activo.

25 Por ello, no es de extrañar que en el estado de la técnica se encuentren desarrollos para preparar antagonistas del receptor de angiotensina II en estado amorfo, y eventualmente composiciones farmacéuticas de los mismos con diuréticos como la HCTZ.

30 Así por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO-A-02/06253 se describe un procedimiento para obtener sales amorfas de valsartán. También se indica en la misma que el valsartán en forma de ácido libre es prácticamente amorfo y que dadas sus características físicas presenta inconvenientes para ser empleado en la preparación de composiciones farmacéuticas.

En la solicitud de patente PCT WO-A-2004/083192 se describen procedimientos para preparar valsartán amorfo por precipitación de disoluciones de valsartán en distintos disolventes orgánicos.

35 En la solicitud de patente PCT WO-A-03/050110 se describe un procedimiento para preparar irbesartán en forma amorfa que incluye la disolución de

- 3 -

irbesartán cristalino en un disolvente determinado, la posterior evaporación del mismo, y el secado del producto obtenido.

En las solicitudes de patente PCT WO-A-03/059327 y WO-A-2006/063737 se describen comprimidos bicapa que comprenden telmisartán en forma amorfa e HCTZ. El telmisartán amorfo se puede obtener por cualquier método del estado de la técnica, aunque preferiblemente se obtiene por un procedimiento de atomización llevado a cabo bajo unas condiciones específicas.

En las solicitudes de patente PCT WO-A-2005/077941, WO-A-2005/123721 y WO-A-2006/048237 se describen diferentes formas polimórficas de candesartán cilexetilo y procedimientos para obtenerlas, entre las que se encuentra un producto amorfo.

En la solicitud de patente PCT WO-A-2008/012371 se describen procedimientos de liofilización o precipitación para preparar candesartán cilexetilo amorfo.

En las solicitudes de patente PCT WO-A-03/048135 y WO-A-2004/039352 se describen procedimientos para obtener losartán potásico en forma amorfa por liofilización y/o atomización.

En la solicitud de patente PCT WO-A-2004/064834 se describe la estabilización de losartán potásico amorfo por atomización de una solución acuosa del principio activo con un polímero hidrofílico de modo que se produce la coprecipitación de ambos componentes.

La solicitud de patente PCT WO-A-2006/076097 se refiere a formulaciones estables que contienen losartán no cristalino. En la misma se indica que las formulaciones preparadas con losartán potásico amorfo preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente PCT WO-A-03/048135, ya mencionada, presentan una estabilidad física limitada, y que ello es debido a que los compuestos amorfos del tipo losartán tienen tendencia a transformarse en sus respectivas formas cristalinas durante el almacenamiento.

La solución técnica que se propone en WO-A-2006/076097 consiste en incorporar un agente auxiliar como agente estabilizante para evitar la transformación del losartán potásico del estado amorfo al estado cristalino. En el Ejemplo 10 se describe la preparación de un producto amorfo a partir de losartán potásico cristalino, HCTZ y etilcelulosa. El derivado celulósico se incluye como agente estabilizante de la composición amorfa. El procedimiento empleado para preparar dicho producto se denomina SEDSTM, y se encuentra descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente WO-A-03/008082. De acuerdo con la misma, dicho procedimiento comprende introducir en

- 4 -

el recipiente de formación de partículas, que se encuentra a una presión superior a 74 bares, a través de conductos separados:

- a) una solución o suspensión de la sustancia objetivo en un disolvente, y
- b) un fluido anti-solvente para la sustancia en estado comprimido, y

5 dejar que se formen las partículas de la sustancia objetivo. En dicho procedimiento el fluido anti-solvente posee una velocidad cercana a la velocidad del sonido al entrar en el recipiente de formación de partículas, y el anti-solvente y la solución o suspensión de la sustancia objetivo entran en el recipiente de formación de partículas por puntos diferentes y se encuentran en la dirección de la entrada del fluido anti-solvente y por
10 debajo de la misma.

En el Ejemplo 10 de la solicitud de patente WO-A-2006/076097 se empleó una presión de 85 bares en el recipiente de formación de partículas.

Subsiste la necesidad de poder disponer de combinaciones amorfas de antagonistas de angiotensina II y un diurético, que permanezcan estables durante el
15 almacenamiento sin necesidad de incorporar agentes auxiliares, de modo que sean apropiadas para formular composiciones farmacéuticas.

Objeto de la invención

Los autores de esta invención han descubierto un nuevo procedimiento
20 para preparar combinaciones amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos que presentan una elevada estabilidad, de modo que no se observa la cristalización de los principios activos durante el almacenamiento, y que resultan apropiados para su incorporación en formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración por vía oral.

25 Dichas combinaciones amorfas se obtienen en forma de micropartículas con un tamaño medio de las partículas sustancialmente homogéneo.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de una combinación amorfa de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético.

30 También forma parte del objeto de la invención la combinación amorfa obtenible según el procedimiento de la invención.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de dicha combinación amorfa para preparar formas farmacéuticas sólidas.

35 También forma parte de la invención una forma farmacéutica sólida para su administración por vía oral que comprende dicha combinación amorfa.

Descripción de las figuras

Figura 1

En la Figura 1 se presenta un diagrama esquemático de un equipo apropiado para llevar a cabo el procedimiento de invención, y que incluye los siguientes elementos

5 técnicos:

- (1) recipiente que contiene el fluido comprimido en estado líquido.
- (2) intercambiador de calor para refrigerar el fluido comprimido.
- (3) bomba de alta presión.
- (4) intercambiador de calor para calentar el fluido comprimido.
- 10 - (5) recipientes donde se encuentra la disolución de los principios activos.
- (6) bombas de inyección del mismo tipo que las empleadas en HPLC.
- (7) recipiente de formación de partículas.

Figura 2

15 En la Figura 2 se presenta una imagen de microscopia electrónica de barrido (SEM) de las partículas de la combinación amorfa de valsartán e HCTZ preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 2.

Figura 3

20 En la Figura 3 se presenta una imagen de microscopia electrónica de barrido (SEM) de las partículas de la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e HCTZ preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 3.

Figura 4

25 En la Figura 4 se presenta una imagen de microscopia electrónica de barrido (SEM) de las partículas de la combinación amorfa de losartán potásico e HCTZ preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 7.

Figura 5

30 En la Figura 5 se presenta una imagen de microscopia electrónica de barrido (SEM) de las partículas de la combinación amorfa de candesartán cilexetilo, HCTZ y etilcelulosa preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 1.

Figura 6

35 En la Figura 6 se presenta una imagen de microscopia electrónica de barrido (SEM) de las partículas de la combinación amorfa de valsartán e HCTZ preparadas de acuerdo

- 6 -

con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO-A-2006/076097 en el Ejemplo comparativo 1.

Figura 7

5 En la Figura 7 se presentan difractogramas de rayos X de polvo correspondientes a: las partículas de la combinación amorfa de valsartán e HCTZ (160:25 en peso/peso) preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 1 a tiempo inicial (A), tras 3 meses de almacenaje en condiciones de estabilidad acelerada (B), y tras 9 meses de almacenaje en condiciones de estabilidad estándar (C).

10

Figura 8

En la Figura 8 se presentan difractogramas de rayos X de polvo correspondientes a: las partículas de la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e HCTZ (16:12,5) preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 3 a tiempo inicial (A), y tras 3 meses de almacenaje en condiciones de estabilidad acelerada (B); y de las partículas de la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e HCTZ (32:12,5) preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 4 a tiempo inicial (C), y tras 3 meses de almacenaje en condiciones de estabilidad acelerada (D).

20 Figura 9

En la Figura 9 se presentan difractogramas de rayos X de polvo correspondientes a: las partículas de la combinación amorfa de losartán potásico e HCTZ preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 7 a tiempo inicial (A), de las partículas de la combinación amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 14 a tiempo inicial (B), y de las partículas de la combinación amorfa de telmisartán e HCTZ preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en el Ejemplo 12 a tiempo inicial (C).

Figura 10

30 En la Figura 10 se presentan difractogramas de rayos X de polvo correspondientes a: las partículas de losartán potásico preparadas en al Ejemplo comparativo 3 después de haber permanecido 2 semanas en condiciones de estabilidad acelerada a 40° C de temperatura y bajo una humedad relativa del 75% (A), y las partículas de losartán potásico amorfo preparadas en dicho ejemplo antes de ser sometidas a la prueba de estabilidad (B).

35

Figura 11

En la Figura 11 se presentan espectros de FTIR en una célula de reflexión total (ATR) correspondientes a: el fármaco HCTZ (A), la combinación amorfa de valsartán e
5 hidrocloreotiazida preparada en el Ejemplo 1 (B), la mezcla física de los fármacos valsartán e HCTZ (C), y el fármaco valsartán (D). En la figura se pueden observar los desplazamientos de las bandas de absorción que se producen en la combinación de la invención con respecto a la mezcla física de ambos principios activos.

10 Figura 12

En la Figura 12 se presentan espectros de FTIR en una célula de reflexión total (ATR) correspondientes a: el fármaco candesartán cilexetilo (A), la mezcla física de los fármacos candesartán cilexetilo e HCTZ (B), la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidrocloreotiazida preparada en el Ejemplo 3 (C), y el fármaco HCTZ (D). En
15 la figura se pueden observar los desplazamientos de las bandas de absorción que se producen en la combinación de la invención con respecto a la mezcla física de ambos principios activos.

Figura 13

20 En la Figura 13 se presentan espectros de FTIR en una célula de reflexión total (ATR) correspondientes a: el fármaco losartán potásico (A), la mezcla física de los fármacos losartán potásico e HCTZ (B), la combinación amorfa de losartán potásico e hidrocloreotiazida preparada en el Ejemplo 7 (C), y el fármaco HCTZ (D). En la figura se pueden observar los desplazamientos de las bandas de absorción que se producen en
25 la combinación de la invención con respecto a la mezcla física de ambos principios activos.

Figura 14

En la Figura 14 se presentan espectros de FTIR en una célula de reflexión total (ATR)
30 correspondientes a: la mezcla física de los fármacos telmisartán e HCTZ (A), el fármaco telmisartán (B), la combinación amorfa de telmisartán e hidrocloreotiazida preparada en el Ejemplo 12 (C), y el fármaco HCTZ (D). En la figura se pueden observar los desplazamientos de las bandas de absorción que se producen en la combinación de la invención con respecto a la mezcla física de ambos principios activos.

35

Figura 15

- 8 -

En la Figura 15 se presentan espectros de FTIR en una célula de reflexión total (ATR) correspondientes a: el fármaco irbesartán (A), la mezcla física de los fármacos irbesartán e HCTZ (B), la combinación amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida preparada en el Ejemplo 14 (C), y el fármaco HCTZ (D). En la figura se pueden observar los desplazamientos de las bandas de absorción que se producen en la combinación de la invención con respecto a la mezcla física de ambos principios activos.

Descripción detallada de la invención

10 El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de una combinación amorfa de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético que comprende:

- 15 a) introducir en un recipiente de formación de partículas, a través de conductos separados, un flujo de un fluido comprimido en condiciones de presión y temperatura supercríticas, y un flujo de una solución de la mezcla de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético en un disolvente, y
- b) recoger las partículas formadas,

20 en donde la entrada de la solución de fármacos tiene lugar dentro de la línea central del flujo del fluido comprimido, y en donde el recipiente de formación de partículas se encuentra a una presión comprendida entre la presión atmosférica y 10 bares y a una temperatura comprendida entre 0,80 y 1,25 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin.

25 En el contexto de la invención el término "amorfo" se refiere a un compuesto en cuyo difractograma de rayos X de polvo no se pueden observar picos agudos a ángulos 2θ que se puedan asignar a una fase cristalina.

30 Las figuras que acompañan a esta descripción incluyen difractogramas de rayos X de polvo correspondientes a diferentes combinaciones amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos, y en ellos se observa la ausencia de picos a ángulos 2θ asignables a una fase cristalina, incluso después de un período de almacenaje en condiciones de estabilidad estándar (una temperatura de 25° C y una humedad relativa del 60%), o en condiciones aceleradas (una temperatura de 45° C y una humedad relativa del 75%).

Los fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II

- 9 -

Los antagonistas del receptor de angiotensina II son fármacos que se pueden emplear para el tratamiento de la hipertensión. Entre ellos se pueden mencionar:

- 5 - losartán y losartán potásico, descritos en la solicitud de patente europea EP-A-0253310,
- valsartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0443983,
- irbesartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A.0454511,
- candesartán y el profármaco candesartán cilexetilo, descritos en la solicitud de patente europea EP-A-0459136,
- 10 - telmisartán, descrito en la solicitud de patente europea EP-A-0502314,
- tasosartán, descrito en la patente norteamericana US5149699,
- olmesartán y el profármaco olmesartán medoxomilo, descritos en la solicitud de patente europea EP-A-0503785, y
- eprosartán, descrito en la solicitud de europea EP-A-0403159.

15 En el contexto de la invención la expresión fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II incluye a sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal potásica de losartán o el mesilato de eprosartán, a sus solvatos, a cualquier estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, o a sus profármacos como por ejemplo, candesartán cilexetilo u olmesartán medoxomilo.

20 Un profármaco es un compuesto que *in vivo* genera la forma activa del fármaco. El candesartán cilexetilo es un profármaco en forma de éster, que *in vivo* se hidroliza a la forma activa del candesartán que es el ácido carboxílico.

Preferiblemente los fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II se seleccionan entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, irbesartán, losartán, losartán potásico y eprosartán; más preferiblemente entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, e irbesartán; más preferiblemente entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, y valsartán; más preferiblemente entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo y telmisartán, y aún más preferiblemente es candesartán cilexetilo.

30

Los diuréticos

En el contexto de esta descripción, el término "diurético" se refiere a compuestos diuréticos con estructura de tiazida o análoga a tiazida como hidrocortiazida, clopamida, xipamida o clortalidona, así como otros diuréticos

35

- 10 -

apropiados para el tratamiento de la hipertensión como por ejemplo furosemida y piretanida, y combinaciones de los mismos con amilorida y triamteren.

Preferiblemente el diurético se selecciona entre el grupo formado por hidrocortiazida, clopamida, xipamida y clorotalidona, más preferiblemente es
5 hidrocortiazida.

El fluido comprimido

En el procedimiento de la invención el fluido comprimido se encuentra en condiciones supercríticas de presión y temperatura en el punto de entrada al recipiente
10 de formación de partículas, es decir, se encuentra a una presión y a una temperatura que están por encima de su presión y temperatura críticas.

En el artículo de N. Foster *et al.*, *Processing Pharmaceutical Compounds Using Dense Gas Technology*, Ind. Eng. Chem. Res., 2003, 42, 6476-6493 se describe que una sustancia generalmente existe en una de las tres fases: sólido, líquido o gas.
15 En un diagrama de presión y temperatura para una sustancia pura, cada una de las fases está bien definida y delimitada por unos límites de fase. Para todas las moléculas, hasta llegar al punto crítico pueden coexistir varias fases. A medida que la presión y la temperatura aumentan a partir del punto crítico, las fases de líquido y gas son indistinguibles. A partir de este punto la sustancia existe como fluido supercrítico.

20 En la región supercrítica, solamente existe un medio homogéneo que posee las propiedades de un líquido y de un gas: el valor de la densidad es similar a la del líquido, mientras que las propiedades de fluidez son las propias de un gas, por ello se denominan fluidos.

En el procedimiento de la invención, la presión de entrada del fluido
25 comprimido en el recipiente de formación de partículas es superior a su presión crítica, y preferiblemente está comprendida entre 1,01 y 9 veces su presión crítica expresada en bares, más preferiblemente entre 1,1 y 7 veces, más preferiblemente entre 1,3 y 5 veces, y aún más preferiblemente entre 1,5 y 2,5 veces.

30 En condiciones cercanas a las críticas también se pueden preparar partículas que presentan las características de las partículas preparadas con el procedimiento de la invención.

En el contexto de la invención, un fluido que se encuentra en condiciones cercanas a las críticas se refiere a un fluido que por ejemplo está a una temperatura superior a su temperatura crítica y a una presión ligeramente por debajo de su presión
35 crítica, por ejemplo a una presión 0,9 veces su presión crítica, o bien por encima de su

- 11 -

presión crítica, pero ligeramente por debajo de su temperatura crítica, por ejemplo 0,9 veces su temperatura crítica expresada en grados Kelvin.

En el procedimiento de la invención la temperatura de entrada del fluido comprimido en el recipiente de formación de partículas es superior a la temperatura crítica de dicho fluido y preferiblemente está comprendida entre 1,01 y 4 veces su temperatura crítica expresada en grados Kelvin, más preferiblemente entre 1,05 y 2,5 veces, y aún más preferiblemente entre 1,1 y 1,5 veces.

En el procedimiento de la invención, el fluido comprimido se puede seleccionar por ejemplo entre el grupo formado por anhídrido carbónico, nitrógeno, óxido nitroso, propano, pentano, acetona, éter dietílico, trifluorometano, clorodifluorometano, agua, amoníaco, y etanol.

Preferiblemente el fluido comprimido es anhídrido carbónico.

La presión crítica del anhídrido carbónico es 73,7 bares, y su temperatura crítica es 304,1 K.

Así pues, en el caso de emplear anhídrido carbónico como fluido comprimido en el procedimiento de la invención, dicho fluido se encuentra preferiblemente a una presión comprendida entre 74,4 y 663,3 bares, más preferiblemente entre 81 y 515,9 bares, más preferiblemente entre 95,8 y 368,5 bares, y aún más preferiblemente entre 110,5 y 184,2 bares, y a una temperatura preferiblemente comprendida entre 307 y 1216 K, preferiblemente entre 319 y 760 K, y más preferiblemente entre 334,5 y 456 K.

Generalmente el fluido comprimido es miscible o substancialmente miscible con el fluido que tiene los principios activos en disolución en el punto en donde entran en contacto ambos fluidos. Se entiende por miscible cuando los dos fluidos son miscibles en todas proporciones, y substancialmente miscible se refiere a la situación en la que los fluidos se pueden mezclar de forma suficiente en las condiciones de operación empleadas y se puede conseguir la disolución de los fluidos entre ellos y la precipitación de los principios activos.

El fluido comprimido también puede contener eventualmente uno o más modificadores, como por ejemplo agua, metanol, etanol, isopropanol, o acetona.

El modificador es un producto químico que añadido al fluido comprimido modifica las propiedades del mismo, principalmente en lo que se refiere al poder de solubilización.

La cantidad del agente modificador, en el caso de emplearse, está habitualmente por debajo del 40% molar con respecto al fluido comprimido,

- 12 -

preferiblemente por debajo del 20% molar, más preferiblemente por debajo del 10% molar, y aún más preferiblemente está comprendido entre el 1% y el 9% molar.

La solución de los fármacos

5 En el contexto de la invención, la solución de la mezcla de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y de un diurético en un disolvente consiste en una disolución de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético en un disolvente apropiado.

10 La proporción ponderal entre el antagonista del receptor de angiotensina II y el diurético que se emplea para preparar la disolución depende en cada caso. En general, fármaco antagonista constituye el componente mayoritario de la mezcla, mientras que el fármaco diurético es el componente minoritario.

15 Por ejemplo, la proporción entre valsartán e HCTZ está comprendida entre 12:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 8:1 y 2:1, más preferiblemente 7: 1 y 5:1, y aún más preferiblemente es 6,4:1. La proporción entre candesartán cilexetilo e HCTZ está comprendida entre 5:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 3:1 y 1:1, más preferiblemente es 2,56:1 o alternativamente 1,28:1. La proporción entre losartán potásico e HCTZ está comprendida entre 8:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 6:1 y 2:1, y más preferiblemente es 4:1. La proporción entre telmisartán e HCTZ está
20 comprendida entre 10:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 7:1 y 2:1, y aún más preferiblemente es 3,2:1. La proporción entre irbesartán e HCTZ está comprendida entre 30:1 y 1:1 en peso, preferiblemente entre 26:1 y 8:1, y aún más preferiblemente es 24:1 o alternativamente 12:1.

25 La solución de fármacos puede incluir uno o más fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II combinados con uno o más diuréticos. Dichas combinaciones se pueden preparar empleando el procedimiento de la invención.

30 Eventualmente la solución puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En este caso, el excipiente puede estar presente en una cantidad comprendida entre el 0,1% y el 50% en peso sobre el peso de los principios activos, más preferiblemente entre el 0,2% y el 25% en peso, más preferiblemente entre el 0,5% y el 10% en peso, y aún más preferiblemente entre el 1% y el 5% en peso.

35 Los excipientes que pueden acompañar eventualmente a la combinación de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético incluyen excipientes de tipo polimérico y de tipo no polimérico. Entre los excipientes poliméricos se pueden mencionar: etilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de

- 13 -

polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, ácido poliláctico, propionato acetato de celulosa, tensioactivos no iónicos del tipo PLURONIC[®], copolímeros del ácido metacrílico del tipo EUDRAGIT[®], y
5 polisacáridos como dextrano . Entre los excipientes no poliméricos se pueden mencionar: tensioactivos catiónicos como cloruro de cetiltrimetilamonio; tensioactivos aniónicos como laurilsulfato sódico o dioctilsulfosuccinato sódico; antioxidantes como BHT, caroteno, ácido ascórbico palmitato; flavonoides como quercetin o epicatechin; y modificadores del pH como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido maleico y
10 sus sales.

La combinación amorfa de losartán potásico, HCTZ y etilcelulosa, si bien es posible, no es particularmente preferida.

Los fármacos, y los excipientes eventualmente utilizados, son solubles o
15 substancialmente solubles en el disolvente empleado, de modo que se pueden preparar soluciones que contienen al menos un 0,1% en peso/volumen de soluto, preferiblemente al menos un 1% en peso/volumen de soluto.

Mediante experimentos de rutina, el experto en la materia puede seleccionar el disolvente o disolventes apropiados para preparar una solución que contenga preferiblemente la máxima cantidad de soluto, y así obtener una mayor
20 productividad en la preparación de las partículas.

El disolvente puede estar formado por uno o más componentes fluidos, es decir, también puede estar formado por una mezcla de dos o más disolventes.

Si bien resulta preferido introducir en el recipiente de formación de partículas una solución que contenga el fármaco antagonista del receptor de
25 angiotensina II y el diurético, también se pueden emplear dos o más fluidos que se mezclan en el momento de entrar en contacto con el fluido comprimido o bien inmediatamente antes. Dichos fluidos pueden ser portadores de uno o más solutos, de modo que en el procedimiento de la invención se pueden combinar en forma sólida al formarse las partículas.

30 En el procedimiento de la invención, el disolvente puede ser orgánico. Entre los disolventes orgánicos se pueden mencionar: metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, o mezclas de los mismos.

El disolvente también puede ser acuoso, de modo que contenga solamente agua, o bien una mezcla de agua con un disolvente orgánico miscible con
35 ella, como por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, o acetona entre otros.

Entrada de los fluidos

En el procedimiento de la invención el flujo de la solución del antagonista del receptor de angiotensina II y del diurético en un disolvente y el flujo del fluido comprimido en condiciones supercríticas son introducidos por conductos separados al recipiente de formación de partículas, y la entrada de la solución de los dos fármacos tiene lugar dentro de la línea central del chorro del fluido comprimido.

En el punto donde se encuentran la solución de los dos fármacos con el fluido comprimido, el ángulo formado por los ejes de cada uno de los flujos está comprendido entre 0° y 180° , preferiblemente entre 0° y 150° , más preferiblemente entre 0° y 100° , más preferiblemente entre 0° y 95° , y aún mas preferiblemente entre 85° y 95° .

Cuando el ángulo es de 0° , significa que ambos fluidos fluyen en la misma dirección, el ángulo de 90° , significa que ambos fluidos están fluyendo en direcciones perpendiculares, y el ángulo de 180° significa que ambos fluidos fluyen en direcciones opuestas.

El caudal del fluido comprimido en general será superior al caudal de la solución de los principios activos. Habitualmente la relación entre el caudal del fluido comprimido y el caudal de la solución de los principios activos es inferior a 500, preferiblemente comprendida entre 5 y 100, y más preferiblemente entre 10 y 80.

El caudal del fluido comprimido se selecciona generalmente para conseguir un exceso del mismo sobre el disolvente cuando ambos fluidos entran en contacto en el recipiente de formación de las partículas. Por ejemplo, el disolvente puede representar entre el 1% y el 80% molar de la mezcla, preferiblemente entre el 1% y el 50% molar, más preferiblemente entre el 1% y el 20% molar, y aún más preferiblemente entre el 1% y el 5% molar de la mezcla formada al entrar en contacto los dos fluidos.

El conducto para introducir la solución de los principios activos en el recipiente de formación de partículas puede ser por ejemplo de acero inoxidable con un diámetro interno comprendido entre 0,005 y 2,5 mm, preferiblemente entre 0,05 y 0,75 mm, y la parte final puede ser cónica e incluir una boquilla.

El conducto para introducir el fluido comprimido en el recipiente de formación de partículas puede ser de acero inoxidable con un diámetro interno comprendido entre 0,1 y 3 mm, preferiblemente entre 0,2 y 2 mm, y más preferiblemente entre 0,4 y 0,8 mm.

La distancia entre las entradas de los fluidos es una distancia corta como por ejemplo una distancia comprendida entre 0 y 50 veces del diámetro de la salida del

- 15 -

conducto del fluido comprimido, preferiblemente entre 10 y 40 veces, y más preferiblemente entre 15 y 25 veces.

Una distancia apropiada entre ambas entradas está comprendida entre 0 y 16 mm, preferiblemente entre 2 y 10 mm, y más preferiblemente entre 4 y 6 mm.

5 Esto significa que la entrada del conducto de la solución de los principios activos puede estar situada entre 0 y 16 mm por debajo de la entrada del conducto del fluido comprimido.

10 Los inyectores de los fluidos pueden ser coaxiales, particularmente para permitir la introducción de fluidos adicionales en el recipiente de formación de partículas.

Las dimensiones de las entradas de los fluidos dependerán de la escala del equipo en el que se lleve a cabo el procedimiento de la invención. Por ejemplo, para la fabricación a escala industrial, las dimensiones pueden llegar a ser 10 veces superiores.

15 En el caso de emplear anhídrido carbónico como fluido supercrítico son particularmente preferidas las siguientes condiciones: una temperatura comprendida entre 380 K y 430 K y una presión comprendida entre 125 y 150 bares cuando el diámetro del inyector del fluido comprimido está comprendido entre 350 y 450 micras.

20 Condiciones en el recipiente de formación de partículas

En el procedimiento de la invención la temperatura en el recipiente de formación de partículas está comprendida entre 0,8 y 1,25 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin, preferiblemente entre 0,82 y 1,12 veces, más preferiblemente entre 0,85 y 1,09 veces, y aún más preferiblemente entre 25 0,88 y 1,04 veces.

La presión en el recipiente de formación de partículas es relativamente baja, ya que está comprendida entre la presión atmosférica y 10 bares, más preferiblemente entre la presión atmosférica y 5 bares, y aún más preferiblemente es la presión atmosférica.

30 En el caso de que el fluido comprimido sea anhídrido carbónico, la temperatura en el recipiente de formación de partículas está comprendida entre 243 K y 380K, preferiblemente entre 250 K y 340 K, más preferiblemente entre 260 K y 331 K, y aún más preferiblemente entre 270 K y 316 K.

35 Con el procedimiento de la invención se consigue una mezcla rápida e íntima de la solución de los principios activos en un disolvente con el fluido comprimido,

- 16 -

que permite la preparación de partículas con diámetro pequeño, y obtener una alta producción de polvo.

En el procedimiento de la invención se observa una recuperación de producto casi cuantitativa, de modo que el rendimiento de la operación habitualmente es superior al 90%, y en algunos casos puede llegar a ser superior al 95%.

Con el procedimiento de la invención se obtienen combinaciones amorfas en forma de partículas de pequeño tamaño con un diámetro medio inferior a las 5 micras, y generalmente incluso inferior a 2 micras. Además las partículas presentan un tamaño sustancialmente homogéneo, tal como se puede observar en las Figuras 2 a 5.

Por el contrario, al emplear un procedimiento del tipo SEDSTM, como el descrito en la solicitud de patente WO-A-2006/076097, para obtener una combinación de valsartán e HCTZ con una presión de 95 bares en el recipiente de formación de las partículas, se obtiene un producto fuertemente plastificado con partículas de tamaño grande con una estructura vítrea porosa. En la Figura 6 se pueden ver una fotografía SEM de las partículas obtenidas en el Ejemplo comparativo 1 que figura en el apartado de Ejemplos.

Descripción del equipo

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en un equipo como el que se representa esquemáticamente en la Figura 1. En el caso de una instalación de laboratorio, dicho equipo comprende los siguientes elementos:

- Suministro de fluido comprimido: el fluido comprimido es suministrado en forma líquida a partir de la bombona (1). Dicho líquido pasa por un filtro de acero inoxidable con una luz de 40 micras para eliminar los eventuales residuos sólidos presentes en el mismo. El fluido comprimido pasa por un baño (2) mantenido a 258 K, para asegurar que el mismo se mantiene en estado líquido hasta que llega a la bomba (3). En el caso de que el fluido comprimido sea anhídrido carbónico dicha bomba es capaz de impulsar entre 3 y 18 kg/h de anhídrido carbónico líquido a una presión comprendida entre 5 y 689 bares. Después de la bomba, el fluido comprimido pasa nuevamente por un filtro de acero inoxidable con una luz de 40 micras para eliminar los eventuales residuos sólidos presentes en el mismo, y entra en el intercambiador de calor (4). El líquido térmico presente en dicho intercambiador se puede calentar eléctricamente a una temperatura comprendida entre 303 K y 453 K. La salida

- 17 -

del intercambiador de calor está conectada a un tubo que conduce el fluido comprimido al recipiente de formación de partículas (7).

- 5
- Suministro de la solución: la solución que contiene los principios activos (5) se alimenta a una bomba de HPLC (6) a través de tubos de Teflón que tienen un filtro de 10 micras de acero inoxidable para retener cualquier residuo sólido presente en la solución. La bomba es capaz de suministrar un caudal comprendido entre 0,05 y 10 ml/minuto a una presión comprendida entre 1 y 500 bares. La salida de la bomba conduce la solución al recipiente de formación de partículas a través de un tubo de acero inoxidable.
- 10
- Recipiente de formación de partículas: el recipiente de formación de partículas es un recipiente cilíndrico de acero inoxidable con un volumen interno de 2000 ml, capaz de soportar una presión de hasta 400 bares y una temperatura de hasta 473 K. La tapa del recipiente está unida al recipiente mediante una abrazadera, y presenta cuatro oberturas. La abertura central se emplea para la entrada del fluido comprimido. El resto de aberturas están dispuestos en forma de T alrededor de la abertura central. Dos de ellas se emplean para la entrada de la solución de producto, mientras que en la abertura restante se incorpora un termopar para medir la temperatura del interior del recipiente. En dicho interior se encuentra un filtro de malla de Teflón en forma de calcetín cilíndrico para retener las partículas formadas.
- 15
- Montaje del inyector: en el montaje del inyector para el fluido comprimido se emplea acero inoxidable de alta presión con una boquilla que tiene un diámetro comprendido entre 0,1 y 3 mm. La solución de los principios activos es inyectada a la corriente de fluido comprimido mediante un inyector que es exterior a la boquilla del fluido comprimido. La boquilla de la solución de los principios activos es de acero inoxidable y puede tener un diámetro comprendido entre 0,005 y 2,5 mm. La inyección de la solución de los principios activos tiene lugar dentro de la línea central del chorro del fluido comprimido, de modo que la posición vertical del orificio de salida de la solución de los principios activos puede ser modificada entre 0 y 16 mm a partir del orificio de salida del fluido comprimido.
- 20
- 25
- 30

35

- 18 -

- 5 - Válvulas de salida: la salida del recipiente de formación de partículas está conectada al exterior a través de una válvula. Después de dejar el recipiente, la mezcla de fluido comprimido y los vapores del disolvente, junto con las partículas no recogidas, pasan a través de un filtro de partículas adicional antes de abandonar el equipo.

Las combinaciones amorfas

10 Forma parte también del objeto de la invención una combinación amorfa de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético obtenible de acuerdo con el procedimiento de la invención.

En el contexto de la invención la combinación amorfa consiste en la combinación de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético. No obstante, eventualmente la combinación amorfa puede comprender también un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

15 Preferiblemente los fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II se seleccionan entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, irbesartán, losartán, losartán potásico, y eprosartán; más preferiblemente entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, e irbesartán; más preferiblemente entre el grupo formado por
20 candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, y valsartán; más preferiblemente entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, y telmisartán, y aún más preferiblemente es candesartán cilexetilo.

25 Preferiblemente el diurético se selecciona entre el grupo formado por hidroclorotiazida, clopamida, xipamida y clorotalidona, más preferiblemente es hidroclorotiazida.

Las combinaciones amorfas de la invención pueden incluir uno o más fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II combinados con uno o más diuréticos. Dichas combinaciones se pueden preparar empleando el procedimiento de la invención.

30 Del estudio de las propiedades físicas de las mismas mediante difracción de rayos X de polvo, espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) en una célula de reflexión total (ATR), y análisis termal mediante DSC, se puede concluir que dichas combinaciones amorfas de alta estabilidad son nuevas, ya que en ellas se observa la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se
35 detectan en la mezcla física de los mismos. Sin estar ligados a ninguna teoría, los inventores consideran que dichas interacciones pueden ser las responsables de la

elevada estabilidad conseguida, y ser indicativas de que las combinaciones amorfas obtenidas son dispersiones sólidas en las que los dos principios activos se encuentran estabilizados mediante interacciones a través de puentes de hidrógeno.

En los difractogramas de rayos X de polvo de las combinaciones amorfas de la invención no se observan los picos característicos de fases cristalinas a ángulos 2θ , tal como se puede observar en las Figuras 7, 8 y 9, ni siquiera después de un período de almacenaje en condiciones estándar, o en condiciones aceleradas.

Por ejemplo, en la Figura 7 se presenta el caso de la combinación formada por valsartán e HCTZ obtenida en el Ejemplo 1, el producto se mantuvo en estado amorfo después de transcurridos 3 meses de estabilidad a una temperatura de 45°C y bajo una humedad relativa del 75%, y tras 9 meses a 25°C y 60% de humedad relativa, y en la Figura 8 se presentan combinaciones de candesartán cilexetilo e HCTZ obtenidas en el Ejemplo 3 y en el Ejemplo 4. Ambos productos se mantuvieron en estado amorfo tras 3 meses de almacenaje en condiciones de estabilidad aceleradas.

El ángulo de contacto de las combinaciones amorfas de la invención con agua y con ácido clorhídrico 0,1 N, es inferior al valor que se obtiene para las respectivas mezclas físicas del fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y del diurético.

Esto significa que las combinaciones amorfas obtenidas con el procedimiento de la invención presentan una mejor humectación que la mezcla física de los dos principios activos, y ello es indicativo de una mayor velocidad de disolución, y de una mayor solubilidad.

Por ejemplo, en el caso de la combinación amorfa candesartán cilexetilo e HCTZ (16:12,5 en peso/peso), se determinó que el ángulo de contacto con agua y con ácido clorhídrico 0,1 N, era de 132° y 136° respectivamente. En el caso de la mezcla física de candesartán cilexetilo e HCTZ en la misma proporción (16:12,5 en peso/peso) el ángulo de contacto era de 148° y 137° , que son valores superiores a los de la combinación amorfa. Se observó, asimismo, que la solubilidad en agua de la combinación amorfa era superior a la de la mezcla física ($376\ \mu\text{g/ml}$ frente a $288\ \mu\text{g/ml}$). La solubilidad en ácido clorhídrico 0,1 N también fue superior para la combinación amorfa ($307\ \mu\text{g/ml}$ frente a $241\ \mu\text{g/ml}$).

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para las combinaciones amorfas de la invención presenta diferencias substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos. Por ejemplo en la combinación amorfa de valsartán e HCTZ se observó que la absorción ancha del grupo carbonilo del valsartán estaba desplazada $-8\ \text{cm}^{-1}$ con

- 20 -

respecto al valsartán (1730 cm^{-1}), y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+17\text{ cm}^{-1}$ y $+24\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}).

5 Dichos desplazamientos no se observaron en el espectro FTIR de la mezcla física de valsartán e hidroclorotiazida en la misma proporción (6,4:1 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de valsartán, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida no eran apreciables.

10 Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos (ver Figura 11).

15 Sorprendentemente, se ha observado que mediante el procedimiento de la invención se obtienen combinaciones amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos. Además dichas combinaciones permanecen estables durante al almacenamiento a pesar de la tendencia a la cristalización de las formas amorfas de fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II que se describe en la solicitud de patente PCT WO-A-2006/076097, y del resultado del Ejemplo comparativo 3.

20 La mayor estabilidad que presentan las combinaciones de la invención permite emplearlas para formular composiciones farmacéuticas con las ventajas que supone incluir en las mismas combinaciones amorfas de principios activos, en lo que concierne a la solubilidad y biodisponibilidad.

25 El empleo de las combinaciones de la invención también permite simplificar las operaciones necesarias para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas. Además las combinaciones de la invención son una mezcla íntima de los dos principios activos, de modo que al incorporarlas a una composición farmacéutica se puede conseguir un grado de homogeneidad más elevado que si se incorporan por separado.

30 En el Ejemplo comparativo 2 se puede observar que al aplicar el procedimiento de la invención a otro principio activo, como es el paracetamol, se obtuvieron partículas cristalinas y no un producto amorfo como es el caso de la combinación de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético.

35 Se ha comprobado experimentalmente (ver Ejemplo comparativo 3) que al aplicar el procedimiento de la invención al losartán potásico se obtienen partículas amorfas, pero que tras dos semanas de permanecer en condiciones de estabilidad

- 21 -

acelerada a una temperatura de 40° C y bajo una humedad relativa del 75%, el producto amorfo se transformó en un producto cristalino, y el difractograma de rayos X de polvo presentaba los picos correspondientes a un producto cristalino (ver Figura 10).

Una ventaja adicional que presenta el procedimiento de la invención es el empleo de una presión relativamente baja en el recipiente de formación de partículas, que facilita la implementación industrial del procedimiento.

La utilización de las combinaciones amorfas

Mediante el empleo de las combinaciones amorfas de la invención es posible la preparación de composiciones farmacéuticas que las contienen, por ello, un aspecto adicional de la invención es la utilización de una combinación amorfa de la invención para la preparación de una forma farmacéutica sólida para la administración por vía oral.

También forma parte del objeto de la invención una forma farmacéutica sólida para la administración por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación amorfa de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el contexto de la invención, una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad de mezcla de principios activos que permite reducir la tensión arterial cuando es administrada a un individuo que padece de hipertensión.

Entre las formas farmacéuticas sólidas orales se pueden mencionar, por ejemplo, granulados, pellets matriciales, pellets con núcleo inerte, comprimidos, píldoras, cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas masticables, y sistemas de liberación osmótica.

Entre dichas formas farmacéuticas resultan preferidos los comprimidos, que pueden contener excipientes bien conocidos por el experto en la materia. Entre ellos se encuentran agentes diluyentes como , por ejemplo, almidón de maíz, celulosa microcristalina, manitol, isomaltosa, lactosa, carbonato de magnesio, fosfato dicálcico, dextrosa, sacarosa, o mezclas de los mismos; agentes disgregantes como , por ejemplo, almidón de maíz y patata, carboximetilaminopectina de sodio, ácido algínico y sus sales y derivados, formaldehído-gelatina, formaldehído-caseína, gelatina, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos; agentes lubricantes y antiapelmazantes como , por ejemplo, la sílice coloidal anhidra, talco, estearato magnésico, estearato, calcio, ácido esteárico, Precirol[®], benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos; y agentes aromatizantes y colorantes.

- 22 -

En el caso de que los comprimidos se obtengan mediante granulación por vía húmeda, además de los excipientes anteriormente referenciados, se pueden incluir agentes aglutinantes como , por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, gelatina hidrolizada, derivados de ácido algínico y derivados de celulosa-polivinilpirrolidona; y
5 agentes diluyentes o agentes dispersantes de los mismos como , por ejemplo, agua purificada, etanol, isopropanol, metanol, acetona. Independientemente de si la formación de los comprimidos es por compresión directa, granulación por vía seca o granulación por vía húmeda, los comprimidos se pueden recubrir o no.

En el caso de que los comprimidos incluyan un recubrimiento, el proceso
10 se puede llevar a cabo por grajeado o por la incorporación de cubiertas peliculares.

En el procedimiento de grajeado se puede emplear azúcar como agente de recubrimiento; agentes aislantes e impermeabilizantes como , por ejemplo, acetofalato de celulosa, ftalato de polivinilo, resinas acrílicas; agentes plastificantes como , por ejemplo, los ésteres alquílicos del ácido ftálico, ésteres del ácido cítrico, o
15 aceite de ricino; y agentes colorantes.

Para incorporar un recubrimiento, se pueden emplear polímeros formadores de película como , por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros Eudragit[®], acetofalato de celulosa, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, ácido algínico y sus derivados, hidrogenoftalato de celulosa, etilcelulosa;
20 agentes plastificantes como , por ejemplo, propilenglicol, glicerina, triacetina, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, ésteres de ácido sebáico, siliconas, o mezclas de los mismos; y colorantes.

La selección de los excipientes adicionales que se incluyen en las formas farmacéuticas sólidas no es crítica y dependerá de la forma farmacéutica seleccionada
25 y de la técnica galénica a emplear. Todo ello solamente representa trabajo de rutina para el experto, teniendo en cuenta su conocimiento general común y los manuales y libros de consulta habituales en tecnología farmacéutica, tales como, entre otros, R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4^a edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9], Remington The Science and Practice of
30 Pharmacy, 20^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472], etc.

Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

35 Ejemplos

- 23 -

Para caracterizar las partículas obtenidas en los ejemplos se han empleado los siguientes métodos analíticos:

1) Microscopia electrónica de barrido (en inglés SEM)

5 Las muestras se analizaron en un aparato JEOL JSM6300 empleando para ello aumentos comprendidos entre x2000 y x10000.

El voltaje de excitación estaba comprendido entre 15 y 20 kV y la distancia de trabajo entre 8 y 10 mm.

10 Las muestras se prepararon poniendo una pequeña cantidad de polvo en una pieza de aluminio que tenía una capa adhesiva de negro de humo. A continuación se recubrieron con oro empleando el recubridor EMITECH K550X.

2) Difractometría de rayos X de polvo

15 En los análisis de difractometría de rayos X de polvo se empleó la radiación Cu-K α proporcionada por un aparato X'PERT MPD PHILIPS PANALYTICAL 2.1^a equipado con un goniómetro PW3020.

Las muestras se analizaron en un rango de ángulo 2 θ comprendido entre 2 y 30 grados con un paso de 0,03° y un tiempo de paso de 1 s.

20 Todas las muestras se sometieron a rotación durante la medición, y se prepararon para maximizar la relación señal-ruido.

3) Calorimetría diferencial de barrido (en inglés DSC)

25 Los análisis por calorimetría diferencial de barrido se llevaron a cabo en un aparato METTLER TOLEDO DSC 823e siguiendo las instrucciones del fabricante.

4) Distribución del tamaño de las partículas a partir de polvo seco

30 El tamaño de las partículas a partir de polvo seco se determinó en un aparato MALVERN MASTERSIZER 2000 acoplado a un aparato para dispersar polvo seco Sciroco. La presión de dispersión era de 2,0 bares con un flujo de alimentación del 40%. El análisis de la curva del tamaño de partícula se efectuó con el programa informático del mismo aparato.

El tamaño de las partículas se determinó como el diámetro medio en volumen de las partículas.

35 5) Ángulo de contacto

- 24 -

El ángulo de contacto de las partículas de las combinaciones amorfas se determinó en un aparato DSV 100 (Krüss Instrument). Para cada determinación se emplearon 10 µl de líquido que se pusieron en contacto con un lecho llano de polvo, y se empleó el programa informático asociado con el equipo para realizar la lectura.

5

Ejemplo 1.- Preparación de una combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida

10 Se disolvieron 22,1 g de valsartán y 3,5 g de hidroclorotiazida en 400 ml de una mezcla de acetato de etilo y acetona (5:2 en volumen/volumen), de modo que se obtuvo una solución de valsartán e hidroclorotiazida al 6,4% expresado en peso/volumen en dicha mezcla de disolventes.

15 Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 393 K para conseguir una temperatura de 291 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

20 El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

25 A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 291 K.

30 La dosificación de la solución de valsartán e hidroclorotiazida finalizó a los 100 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvieron 24,6 g de un producto blanco pulverulento, que representó una recuperación del 96%.

35 La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de valsartán e hidroclorotiazida. El producto se mantuvo en estado amorfo después de transcurridos 3 meses de estabilidad a una temperatura de 45° C y

- 25 -

bajo una humedad relativa del 75%, y tras 9 meses a 25° C y 60% de humedad relativa (ver Figura 7).

El tamaño medio de las partículas fue de 3,5 micras, y la temperatura de transición vítrea del producto obtenido fue de 63,1° C.

5 Se determinó el ángulo de contacto del producto obtenido con agua y con ácido clorhídrico 0,1 N, y se obtuvieron 138° y 129° respectivamente. Dichos ángulos de contacto eran inferiores a los valores de 153° y 132° que se determinaron para la mezcla física de valsartán e hidroclorotiazida en la misma proporción (6,4:1 en peso/peso).

10 Esto significa que la combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención presentaba una mejor humectación que la mezcla física de los dos principios activos

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para la combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida presentó diferencias
15 substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos. En la combinación amorfa se observó que la absorción ancha del grupo carbonilo del valsartán estaba desplazada -8 cm^{-1} con respecto al valsartán (1730 cm^{-1}), y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+17\text{ cm}^{-1}$ y $+24\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los
20 valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}).

Dichos desplazamientos no se observaron en el espectro FTIR de la mezcla física de valsartán e hidroclorotiazida en la misma proporción (6,4:1 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de valsartán, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida
25 no eran apreciables (ver Figura 11).

Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos.

30

Ejemplo 2.- Preparación de una combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida

35 Se disolvieron 86,5 g de valsartán y 13,5 g de hidroclorotiazida en 540 ml de una mezcla de acetato de etilo y acetona (1:2 en volumen/volumen), de modo que se

- 26 -

obtuvo una solución de valsartán e hidroclorotiazida al 6,4% expresado en peso/volumen en dicha mezcla de disolventes.

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 408 K para conseguir una temperatura de 294 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 6 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 294 K.

La dosificación de la solución de valsartán e hidroclorotiazida finalizó a los 90 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvieron 98 g de un producto blanco pulverulento, que representó una recuperación del 98%.

El tamaño medio de las partículas era inferior a 5 μm (ver Figura 2).

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de valsartán e hidroclorotiazida. El producto mantuvo las características de sólido amorfo después de permanecer 3 meses de estabilidad a una temperatura de 45° C y bajo una humedad relativa del 75%, y tras 9 meses a 25° C y 60% de humedad relativa.

Incluso con el empleo de una mayor cantidad de un disolvente plastificante como es la acetona, se ha obtenido un producto pulverulento no plastificado.

El espectro FTIR del producto obtenido era substancialmente coincidente con el del producto preparado en el Ejemplo 1.

La combinación amorfa de valsartán e hidroclorotiazida presentaba una solubilidad en agua y en HCl 0,1 H de 11,5 $\mu\text{g/ml}$ y 6 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, que eran

- 27 -

superiores a las solubilidades de la mezcla física de ambos principios activos que resultaron ser de 8,5 µg/ml y 3,7 µg/ml respectivamente.

Ejemplo 3.- Preparación de una combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida (16:12,5)

5

Se disolvieron 11,2 g de candesartán cilexetilo y 8,8 g de hidroclorotiazida en 250 ml de acetona, de modo que se obtuvo una solución de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida al 8% expresado en peso/volumen en acetona.

10

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

15

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 408 K para conseguir una temperatura de 300 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

20

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 300 K.

25

La dosificación de la solución de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida finalizó a los 62,5 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

30

Se obtuvieron 19,2 g de un producto blanco pulverulento, que representó una recuperación del 96%. El tamaño de las partículas era inferior a las 5 µm (ver Figura 3).

35

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida. El producto se mantuvo en estado amorfo después de permanecer 3 meses de estabilidad a una temperatura de 45° C y bajo una humedad relativa del 75%, y tras 9 meses a 25° C y 60% de humedad relativa (ver Figura 8).

La temperatura de transición vítrea del producto obtenido fue de 77,0° C.

- 28 -

Se determinó el ángulo de contacto del producto obtenido con agua y con ácido clorhídrico 0,1 N, y se obtuvieron 132° y 136° respectivamente. Dichos ángulos de contacto eran inferiores a los valores de 148° y 137° que se determinaron para la mezcla física de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida en la misma proporción (16:12,5 en peso/peso).

Esto significa que la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención presentaba una mejor humectación que la mezcla física de los dos principios activos

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida presentó diferencias substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos.

En la combinación amorfa se observó que las absorciones anchas de los grupos carbonilos del candesartán cilexetilo estaban desplazadas -8 cm^{-1} y $+22\text{ cm}^{-1}$ con respecto al candesartán cilexetilo (1749 cm^{-1} y 1710 cm^{-1}), y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+13\text{ cm}^{-1}$ y $+24\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}).

Dichos desplazamientos no se observaron en la mezcla física de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida en la misma proporción (16:12,5 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de candesartán cilexetilo, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida no eran apreciables a pesar de que se encuentra presente en la mezcla en una cantidad significativa (ver Figura 12).

Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos.

Ejemplo 4.- Preparación de una combinación amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida (32:12,5)

Se disolvieron 14,4 g de candesartán cilexetilo y 5,6 g de hidroclorotiazida en 250 ml de acetona, de modo que se obtuvo una solución de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida al 8% expresado en peso/volumen en acetona.

- 29 -

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 408 K para conseguir una temperatura de 301 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 301 K.

La dosificación de la solución de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida finalizó a los 62,5 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvieron 18 g de un producto blanco pulverulento, que representó una recuperación del 90%.

El tamaño medio de las partículas era inferior a 5 µm.

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida. El producto se mantuvo en estado amorfo después de permanecer 3 meses de estabilidad a una temperatura de 45° C y bajo una humedad relativa del 75%, y tras 9 meses a 25° C y 60% de humedad relativa (ver Figura 8).

La temperatura de transición vítrea del producto obtenido fue de 81,5° C.

El espectro FTIR del producto obtenido era substancialmente coincidente con el preparado en el Ejemplo 3.

30

Ejemplo 5.- Preparación de una combinación amorfa de candesartán cilexetilo, hidroclorotiazida y bromuro de cetiltrimetilamonio

35 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 se preparó una mezcla amorfa que contenía candesartán cilexetilo, hidroclorotiazida y

- 30 -

bromuro de cetiltrimetilamonio en una proporción 55:43:2 expresada en peso/peso/peso.

Para ello se disolvieron 2,25 g de candesartán cilexetilo, 1,75 g de hidrocortiazida, y 0,08 g de bromuro de cetiltrimetilamonio en 50 ml de una mezcla de acetona y metanol (95:5 en volumen/volumen).

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 393 K para conseguir una temperatura de 279 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior del recipiente de formación de partículas la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 279 K.

La dosificación de la solución finalizó a los 12,5 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvo un producto blanco pulverulento no plastificado que presentaba las características de un sólido amorfo.

El tamaño medio de las partículas era inferior a 5 μm .

Ejemplo 6.- Preparación de una combinación amorfa de candesartán cilexetilo, hidrocortiazida y etilcelulosa

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 se preparó una mezcla amorfa que contenía candesartán cilexetilo, hidrocortiazida y etilcelulosa (4cps) en una proporción 55:43:2 expresada en peso/peso/peso.

Para ello se disolvieron 2,25 g de candesartán cilexetilo, 1,75 g de hidrocortiazida, y 0,08 g de etilcelulosa (4 cps) en 50 ml de acetona.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 393 K para conseguir una temperatura de 279 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior del recipiente de formación de partículas la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 279 K.

La dosificación de la solución finalizó a los 12,5 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

- 31 -

Se obtuvo un producto blanco pulverulento no plastificado que presentaba las características de un sólido amorfo. El tamaño medio de las partículas era inferior a 5 μm (ver Figura 5).

5 Ejemplo 7.- Preparación de una combinación amorfa de losartán potásico e hidroclorotiazida

Se disolvieron 8 g de losartán potásico y 2 g de hidroclorotiazida en 100 ml de una mezcla de metanol y acetona (1:4 en volumen/volumen), de modo que se
10 obtuvo una solución de losartán potásico e hidroclorotiazida al 10% expresado en peso/volumen en dicha mezcla de disolventes.

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

15 La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 408 K para conseguir una temperatura de 293 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

20 El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del
25 anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 293 K.

La dosificación de la solución de losartán potásico e hidroclorotiazida finalizó a los 25 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

30 Se obtuvieron 8,3 g de un producto blanco pulverulento, que representó una recuperación del 83%.

El tamaño medio de las partículas era inferior a las 5 μm (ver Figura 4).

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de losartán potásico e hidroclorotiazida. El producto se mantuvo en
35 estado amorfo después de permanecer 2 semanas de estabilidad a una temperatura de 45° C y bajo una humedad relativa del 75 (ver Figura 9).

- 32 -

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para la combinación amorfa de losartán potásico e hidroclorotiazida presentó diferencias substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos con la misma proporción (4:1 en peso/peso).

5 En la combinación amorfa se observó que la vibración del doble enlace carbono-nitrógeno del anillo de imidazol que se encuentra en la estructura del losartán potásico a 1758 cm^{-1} , apareció a 1599 cm^{-1} , y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+11\text{ cm}^{-1}$ y $+24\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}). Asimismo, se observó una absorción a 1703 cm^{-1} , que no figuraba en la
10 mezcla física de ambos principios activos.

Dichos desplazamientos no se observaron en la mezcla física de losartán potásico e hidroclorotiazida en la misma proporción (4:1 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de
15 losartán potásico, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida no eran apreciables a pesar de que se encuentra presente en la mezcla en una cantidad significativa (ver Figura 13).

Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de losartán potásico e hidroclorotiazida obtenida con el
20 procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos.

Ejemplos 8 a 11.- Preparación de una combinación amorfa de losartán potásico, hidroclorotiazida y etilcelulosa

25 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 se prepararon mezclas amorfas que contenían losartán potásico, e hidroclorotiazida en una proporción 4:1 en peso/peso, y diferentes cantidades de etilcelulosa (4 cps), a saber: 0,5%, 1%, 2% y 5% en peso.

30 Para ello se disolvieron 8 g de losartán potásico, 2 g de hidroclorotiazida en 50 ml de acetona y se añadieron las cantidades correspondientes de etilcelulosa.

En el interior del recipiente de formación de partículas la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 293 K.

35 La dosificación de la solución finalizó a los 25 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

- 33 -

En todos los casos se obtuvieron productos blancos pulverulentos no plastificados con un rendimiento comprendido entre el 85% y el 95%, y que presentaban las características de sólidos amorfos.

5 Ejemplo 12.- Preparación de una combinación amorfa de telmisartán e hidroclorotiazida

Se disolvieron 2 g de telmisartán y 0,625 g de hidroclorotiazida en 100 ml de una mezcla de metanol y diclorometano (1:1 en volumen/volumen), de modo que se
10 obtuvo una solución de telmisartán e hidroclorotiazida al 2,625% expresado en peso/volumen en dicha mezcla de disolventes.

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

15 La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 423 K para conseguir una temperatura de 305 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

20 El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del
25 anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 305 K.

La dosificación de la solución de telmisartán e hidroclorotiazida finalizó a los 25 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

30 Se obtuvo un producto blanco pulverulento no plastificado.

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de telmisartán e hidroclorotiazida (ver Figura 9).

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para la combinación amorfa de telmisartán e hidroclorotiazida presentó diferencias
35 substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos con la misma proporción (76,2:23,8) en peso/peso).

- 34 -

En la combinación amorfa se observó que la absorción ancha del grupo carbonilo del telmisartán estaba desplazada -8 cm^{-1} con respecto al telmisartán (1695 cm^{-1}), y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+12\text{ cm}^{-1}$ y $+23\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}).

Dichos desplazamientos no se observaron en la mezcla física de telmisartán e hidroclorotiazida en la misma proporción (76,2:23,8 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de losartán potásico, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida no eran apreciables a pesar de que se encuentra presente en la mezcla en una cantidad significativa (ver Figura 14).

Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de telmisartán e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos.

Ejemplo 13.- Preparación de una combinación amorfa de telmisartán, hidroclorotiazida y etilcelulosa

20 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 se preparó una mezcla amorfa que contenía telmisartán e hidroclorotiazida en una proporción 76,2:23,8 en peso/peso y un 0,5% en peso de etilcelulosa (4cps).

Para ello se disolvieron 2 g de candesartán cilexetilo, 0,625 g de hidroclorotiazida, y 0,013 g de etilcelulosa (4 cps) en 50 ml de acetona.

25 En el interior del recipiente de formación de partículas la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 305 K.

La dosificación de la solución finalizó a los 25 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

30 Se obtuvo un producto blanco pulverulento no plastificado que presentaba las características de un sólido amorfo.

Ejemplo 14.- Preparación de una combinación amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida (300:25)

35

- 35 -

Se disolvieron 10 g de irbesartán y 0,83 g de hidroclorotiazida en 1000 ml de una mezcla de metanol y acetona (2:1 en volumen/volumen), de modo que se obtuvo una solución de irbesartán e hidroclorotiazida al 1,083%% expresado en peso/volumen en dicha mezcla de disolventes.

5 Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 423 K para conseguir una temperatura de 309 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

10 El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de principios activos se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de principios activos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 309 K.

20 La dosificación de la solución de telmisartán e hidroclorotiazida finalizó a los 250 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvieron 9,9 g un producto blanco pulverulento no plastificado, que representó una recuperación del 92%.

25 El tamaño medio de las partículas era inferior a las 5 μm .

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida (ver Figura 9).

El espectro de FTIR registrado en una célula de reflexión total (ATR) para la combinación amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida presentó diferencias substanciales con respecto al espectro registrado a partir de la mezcla física de ambos principios activos con la misma proporción (92,3:7,7) en peso/peso).

30 En la combinación amorfa se observó que la absorción ancha del grupo carbonilo del irbesartán estaba desplazada -6 cm^{-1} con respecto al telmisartán (1730 cm^{-1}), las bandas del anillo de imidazol a 1620 y 1408 cm^{-1} estaban desplazadas $+5\text{ cm}^{-1}$ y 10 cm^{-1} respectivamente, y que las absorciones simétricas y asimétricas del grupo

- 36 -

sulfona de la hidroclorotiazida se encontraban desplazadas $+15\text{ cm}^{-1}$ y $+25\text{ cm}^{-1}$ con respecto a los valores propios de la hidroclorotiazida (1147 cm^{-1} y 1315 cm^{-1}).

Dichos desplazamientos no se observaron en la mezcla física de irbesartán e hidroclorotiazida en la misma proporción (92,3:7,7 en peso/peso). El espectro FTIR de la mezcla física era substancialmente coincidente con el espectro FTIR de losartán potásico, debido a que las bandas específicas de hidroclorotiazida no eran apreciables (ver Figura 15).

Estas modificaciones del espectro de FTIR que se presentan en la combinación amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida obtenida con el procedimiento de la invención indican la presencia de interacciones entre los dos principios activos que no se observan en la mezcla física de los mismos.

Ejemplo 15.- Preparación de una combinación amorfa de irbesartán, hidroclorotiazida (300:12,5)

15

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 se preparó una mezcla amorfa que contenía irbesartán e hidroclorotiazida en una proporción 96:4 en peso/peso.

Para ello se disolvieron 10 g de irbesartán y 0,42 g de hidroclorotiazida en 1000 ml de una mezcla de metanol y acetona (2:1 en volumen/volumen).

En el interior del recipiente de formación de partículas la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 309 K.

La dosificación de la solución finalizó a los 250 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de disolventes residuales.

Se obtuvieron 9,8 g de un producto blanco pulverulento no plastificado que representó una recuperación del 94%.

La difracción de rayos X de polvo reveló que el producto obtenido era una mezcla amorfa de irbesartán e hidroclorotiazida.

30

Ejemplo comparativo 1.- Coprecipitación de valsartán e hidroclorotiazida

En este ejemplo se efectuó la coprecipitación de valsartán e hidroclorotiazida empleando un procedimiento del tipo SEDS™, como el descrito por ejemplo en la solicitud de patente WO-A-2006/076097.

35

- 37 -

Se disolvieron 4,27 g de valsartán y 0,67 g de hidroclorotiazida en 260 ml de metilisobutilcetona, de modo que se obtuvo una solución de dichos principios activos al 1,9% expresado en peso/volumen en metilisobutilcetona.

5 Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el anhídrido carbónico llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 347 K para conseguir una temperatura de 313 K en el interior del recipiente donde se formaban las partículas.

10 El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de valsartán e HCTZ se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de fármacos tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

15 A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 295 bares, y en el interior del mismo la presión era de 95 bares, y la temperatura era de 313 K.

20 La dosificación de la solución de valsartán e hidroclorotiazida finalizó a los 65 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 20 minutos adicionales para eliminar trazas de acetona residual.

Se obtuvieron 2,5 g de producto, que representó una recuperación de aproximadamente el 50%.

El rendimiento fue deficiente debido principalmente a la licuefacción parcial de la mezcla a temperatura y presión elevadas.

25 El producto obtenido estaba formado por partículas de tamaño grueso (incluso superiores a 100 µm), y con una estructura porosa (ver Figura 6).

Ejemplo comparativo 2.-

Preparación de partículas de paracetamol

30 Se disolvieron 18 g de paracetamol en 300 ml de acetona, de modo que se obtuvo una solución de paracetamol al 6% expresado en peso/volumen en acetona.

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

- 38 -

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 408 K para conseguir una temperatura de 313K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de paracetamol se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de paracetamol tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era de 1 bar, y la temperatura era de 313 K.

La dosificación de la solución de paracetamol finalizó a los 75 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de acetona residual.

Se obtuvieron 15,7 g de partículas cristalinas de paracetamol, que representó una recuperación del 87%.

El tamaño medio de las partículas de paracetamol fue de 1,6 micras con una desviación estándar de 0,04 micras.

Ejemplo comparativo 3.- Preparación de partículas de losartán potásico

Se disolvieron 8 g de losartán potásico en 125 ml de una mezcla de acetona y metanol en una proporción 4:1 expresada en volumen/volumen, de modo que se obtuvo una solución de losartán potásico al 6,4% expresado en peso/volumen en la mezcla de disolventes.

Se ajustó el baño de refrigeración a 258 K para asegurar que el fluido comprimido, en este caso anhídrido carbónico, llegase en estado líquido a la bomba de HPLC.

La temperatura del intercambiador de calor por donde circulaba el anhídrido carbónico se fijó a 393 K para conseguir una temperatura de 281 K en el interior del recipiente de formación de partículas.

El flujo de anhídrido carbónico se fijó a 12 kg/h, equivalente a 200 ml/minuto, y el flujo de la solución de losartán potásico se fijó a 4 ml/min.

El orificio de salida del anhídrido carbónico y el de la solución de losartán potásico tenían un diámetro de 400 micras y 250 micras respectivamente, y la distancia

- 39 -

entre los dos orificios era de 4 mm. Los dos flujos estaban situados perpendicularmente (90°).

A la entrada del recipiente de formación de partículas la presión del anhídrido carbónico era de 140 bares, y en el interior de dicho recipiente la presión era
5 de 1 bar, y la temperatura era de 281 K.

La dosificación de la solución de losartán potásico finalizó a los 31 minutos. A continuación se mantuvo el paso de anhídrido carbónico durante 5 minutos adicionales para eliminar trazas de acetona residual.

Se obtuvieron 6 g de partículas amorfas de losartán potásico, que
10 representó una recuperación del 75% (ver Figura 11 A).

El tamaño medio de las partículas era inferior a las 5 micras.

El losartán amorfo obtenido se puso en estabilidad acelerada a 40° C y al 75% de humedad relativa.

Después de 2 semanas de estabilidad, se registró un difractograma de
15 rayos X de polvo del producto y se comprobó que presentaba los picos correspondientes a un producto cristalino (ver Figura 11 B).

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de una combinación amorfa de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético caracterizado porque
5 comprende:

a) introducir en un recipiente de formación de partículas, a través de conductos separados, un flujo de un fluido comprimido en condiciones de presión y temperatura supercríticas, y un flujo de una solución de la mezcla de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético en un disolvente, y

10 b) recoger las partículas formadas,

en donde la entrada de la solución de fármacos tiene lugar dentro de la línea central del flujo del fluido comprimido, y

en donde el recipiente de formación de partículas se encuentra a una presión comprendida entre la presión atmosférica y 10 bares y a una temperatura comprendida
15 entre 0,80 y 1,25 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo formado por
20 candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, irbesartán, losartán, losartán potásico, y eprosartán.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo formado por
25 candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, e irbesartán.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo formado por
candesartán, candesartán cilexetilo, y telmisartán.

30

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el fármaco antagonista del receptor de angiotensina II es candesartán cilexetilo.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado
35 porque el diurético se selecciona entre el grupo formado por hidroclorotiazida, clopamida, xipamida y clorotalidona.

- 41 -

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el diurético es hidroclorotiazida.

5 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el fluido comprimido es anhídrido carbónico.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la presión de entrada del fluido comprimido en el recipiente de formación de partículas está comprendida entre 1,01 y 9 veces su presión crítica expresada en bares.

10

10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura de entrada del fluido comprimido en el recipiente de formación de partículas está comprendida entre 1,01 y 4 veces su temperatura crítica expresada en grados Kelvin.

15

11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la solución de la mezcla de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II y de un diurético en un disolvente contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

20

12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el punto donde se encuentran el flujo de la solución del antagonista del receptor de angiotensina II y el diurético con el flujo del fluido comprimido, el ángulo formado por los ejes de cada uno de los flujos está comprendido entre 0° y 150°.

25

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el ángulo formado está comprendido entre 0° y 100°.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el ángulo formado está comprendido entre 0° y 95°.

30

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el ángulo formado está comprendido entre 85° y 95°.

35 16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura en el recipiente de formación de partículas está comprendida

- 42 -

entre 0,82 y 1,12 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin.

17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque la temperatura está
5 comprendida entre 0,85 y 1,09 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin.

18.- Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura está
10 comprendida entre 0,88 y 1,04 veces la temperatura crítica del fluido comprimido expresada en grados Kelvin.

19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado
porque la presión en el recipiente de formación de partículas está comprendida entre la
presión atmosférica y 5 bares.

15

20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque la presión en el
recipiente de formación de partículas es la presión atmosférica.

21.- Una combinación amorfa de un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II
20 y un diurético obtenible de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

22.- Una combinación amorfa según la reivindicación 21, caracterizado porque el
25 fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, irbesartán, losartán, losartán potásico, y eprosartán.

23.- Una combinación amorfa según la reivindicación 22, caracterizado porque el
30 fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo formado por candesartán, candesartán cilexetilo, telmisartán, valsartán, e irbesartán.

24.- Una combinación amorfa según la reivindicación 23, caracterizado porque el
fármaco antagonista del receptor de angiotensina II se selecciona entre el grupo
formado por candesartán, candesartán cilexetilo, y telmisartán.

35

- 43 -

25.- Una combinación amorfa según la reivindicación 4, caracterizado porque el fármaco antagonista del receptor de angiotensina II es candesartán cilexetilo.

26.- Una combinación amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25,
5 caracterizado porque el diurético se selecciona entre el grupo formado por hidroclorotiazida, clopamida, xipamida y clorotalidona.

27.- Una combinación amorfa según la reivindicación 26, caracterizado porque el diurético es hidroclorotiazida.

10

28.- Utilización de una combinación amorfa según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27 para la preparación de formas farmacéuticas sólidas para la administración por vía oral.

15 29.- Utilización según la reivindicación 28, caracterizada porque la forma farmacéutica es un comprimido.

20 30.- Una forma farmacéutica sólida para la administración por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

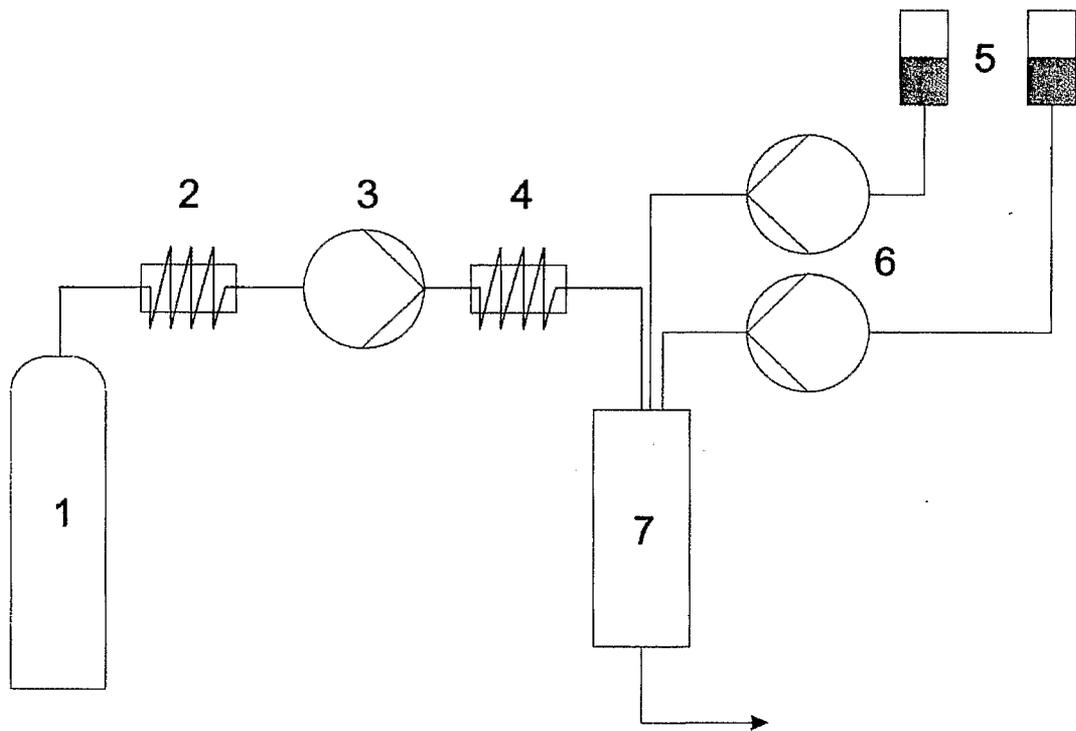


Fig. 1

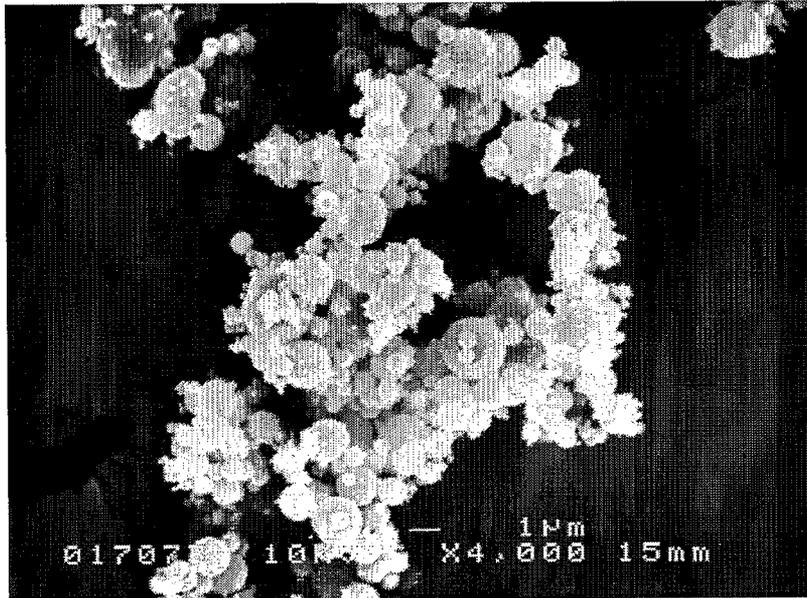


Fig. 2

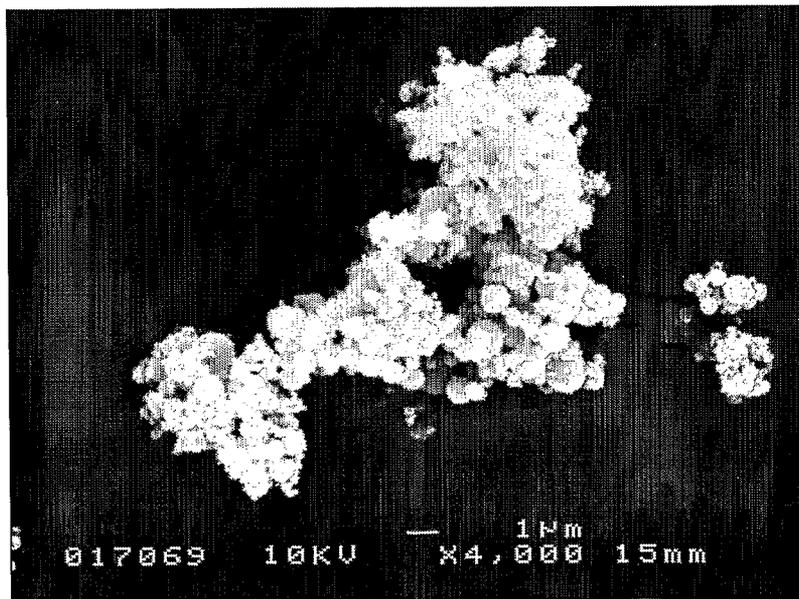


Fig. 3

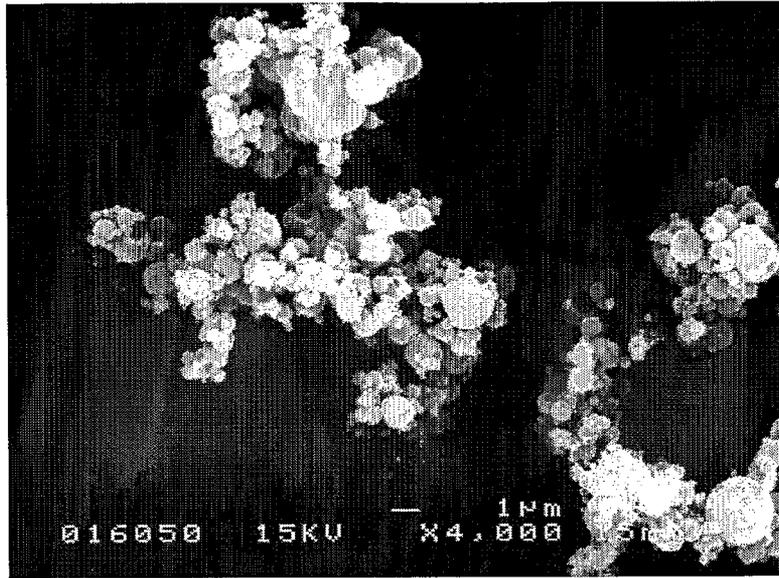


Fig. 4

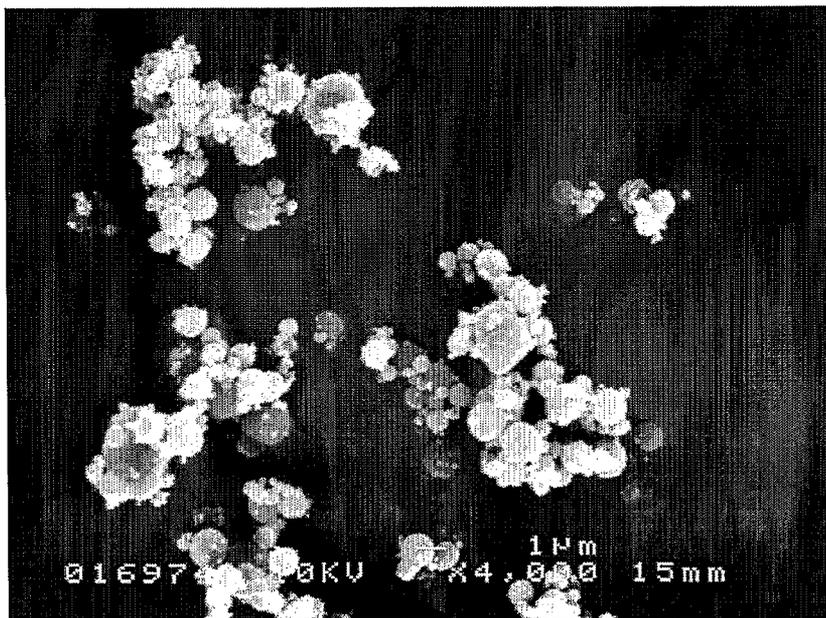


Fig. 5

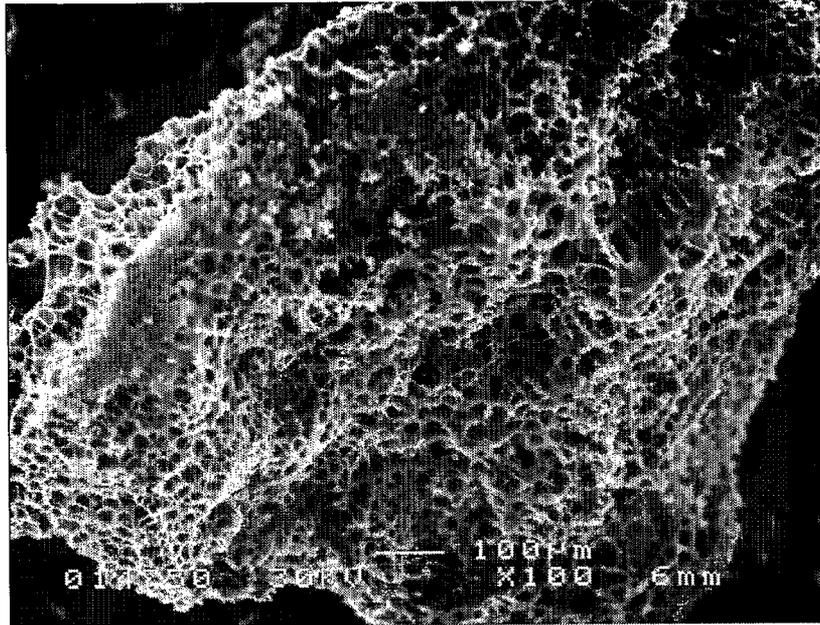


Fig. 6

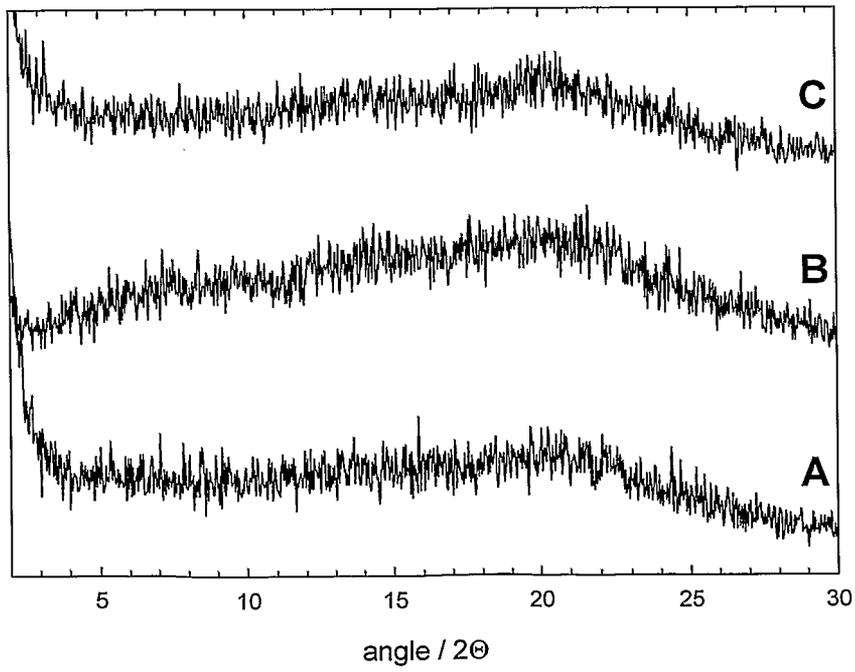


Fig. 7

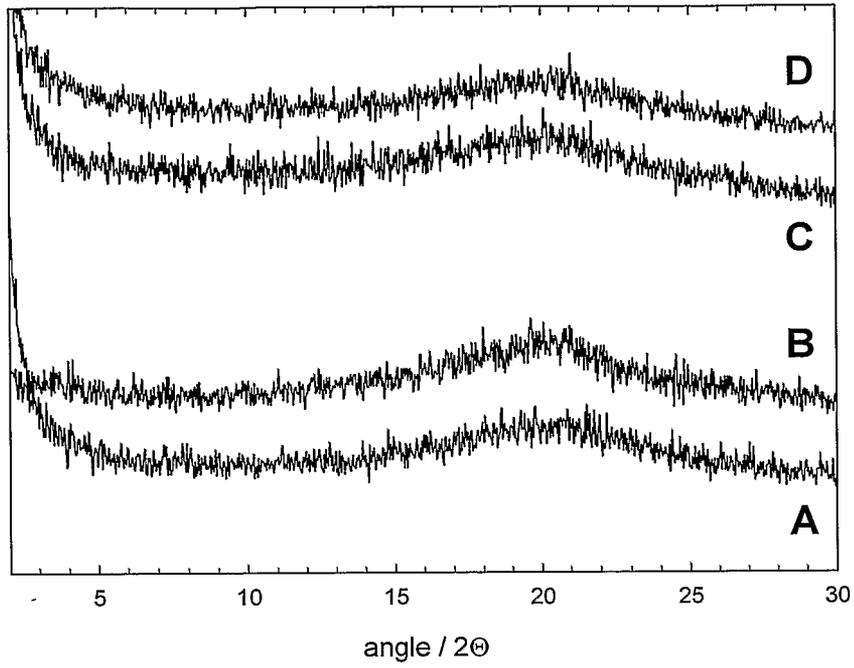


Fig. 8

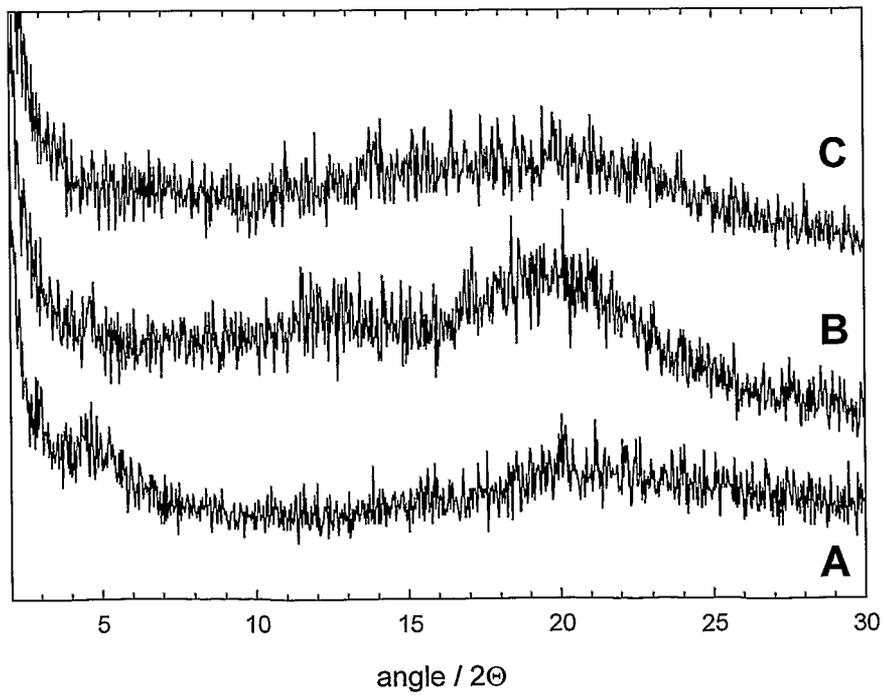


Fig. 9

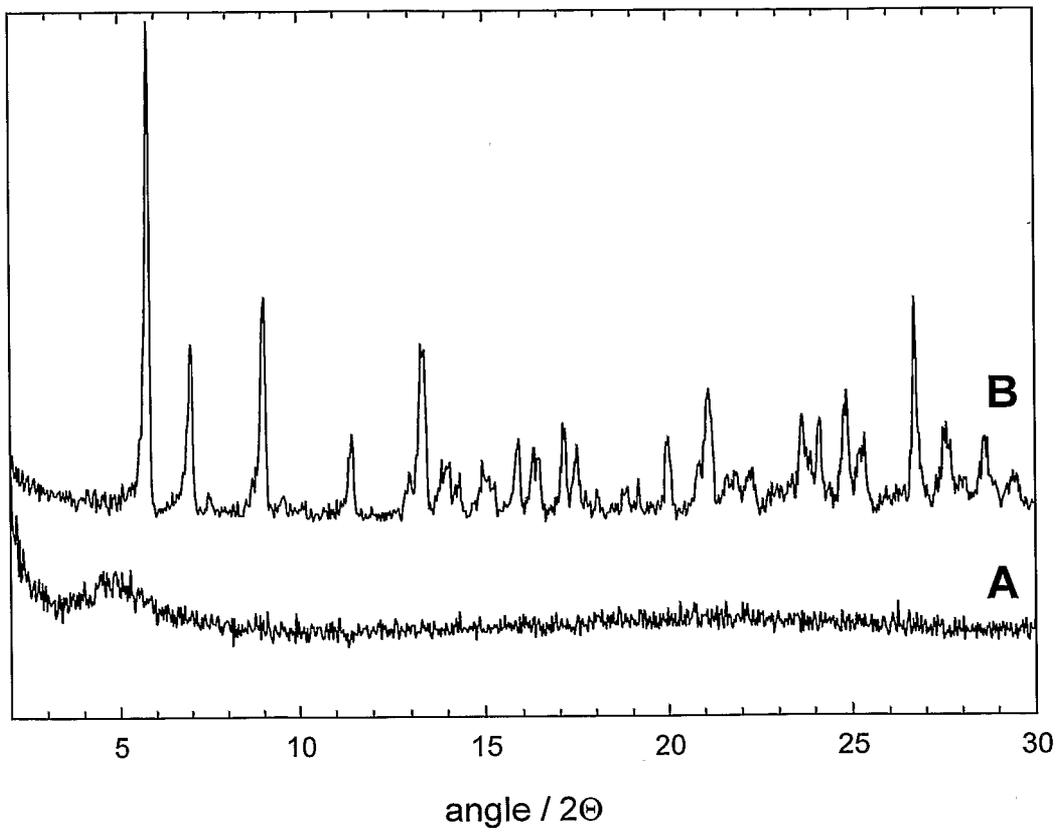


Fig. 10

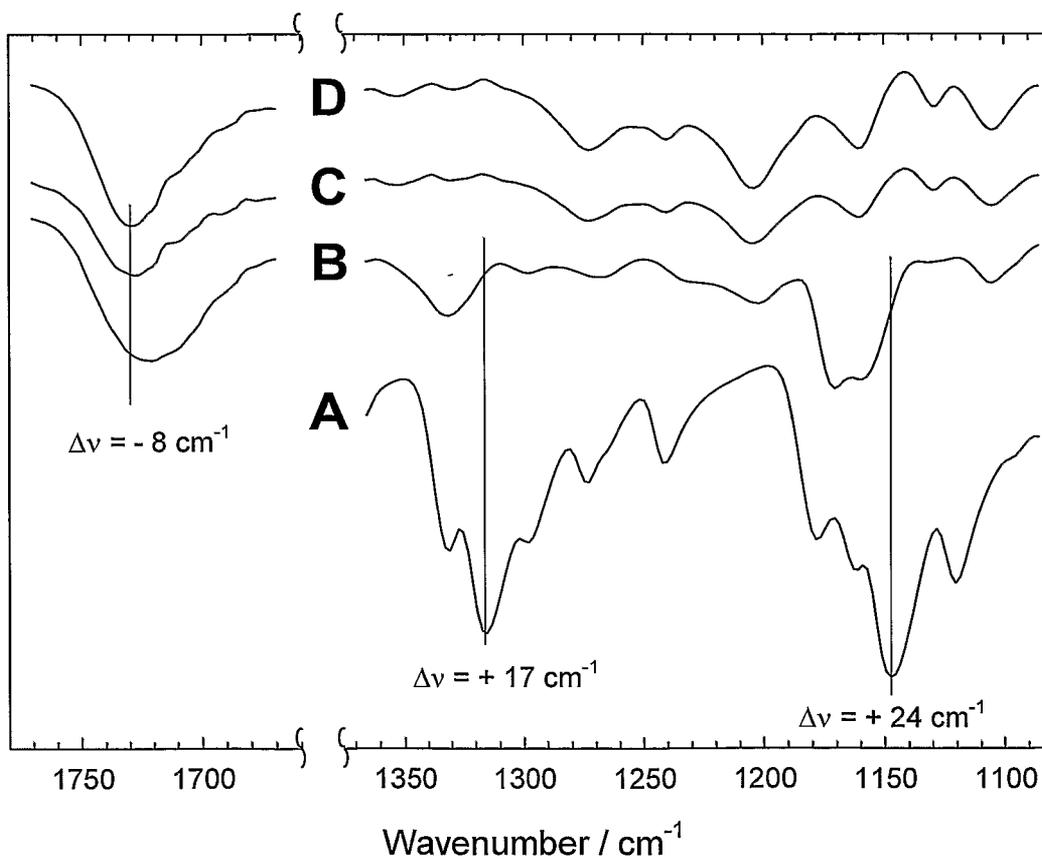


Fig. 11

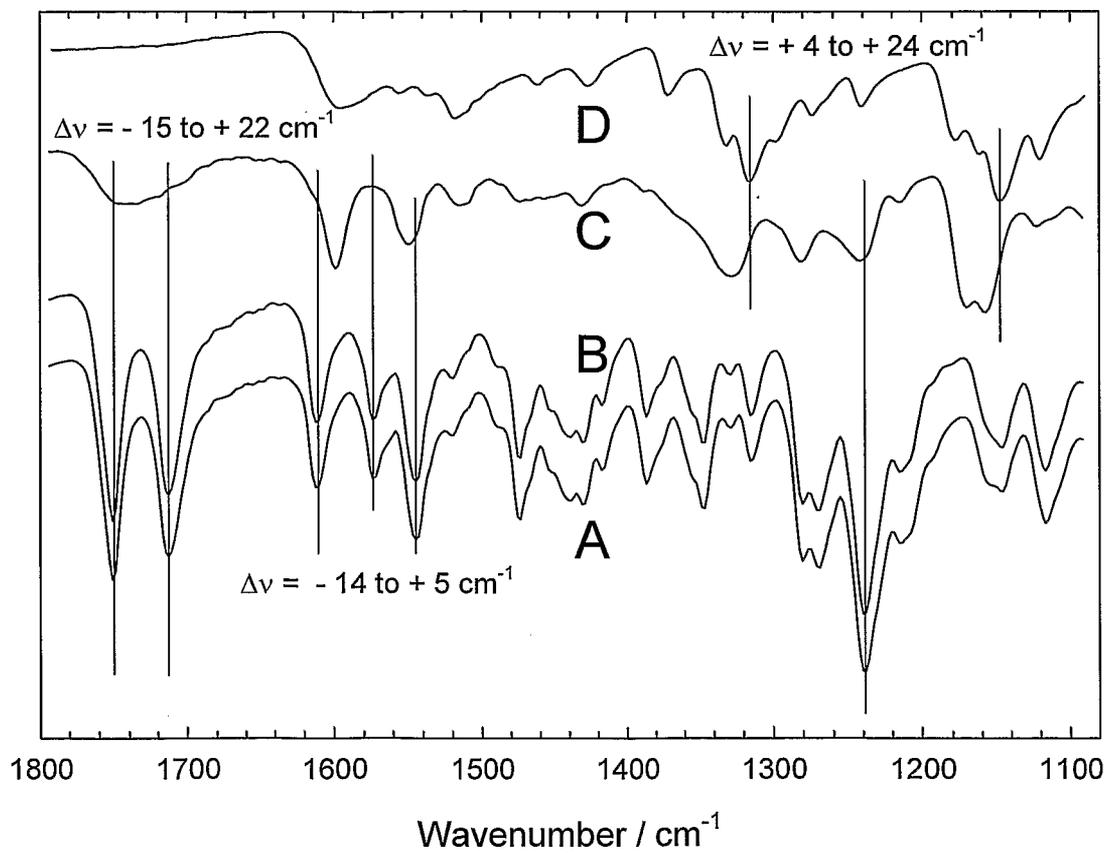
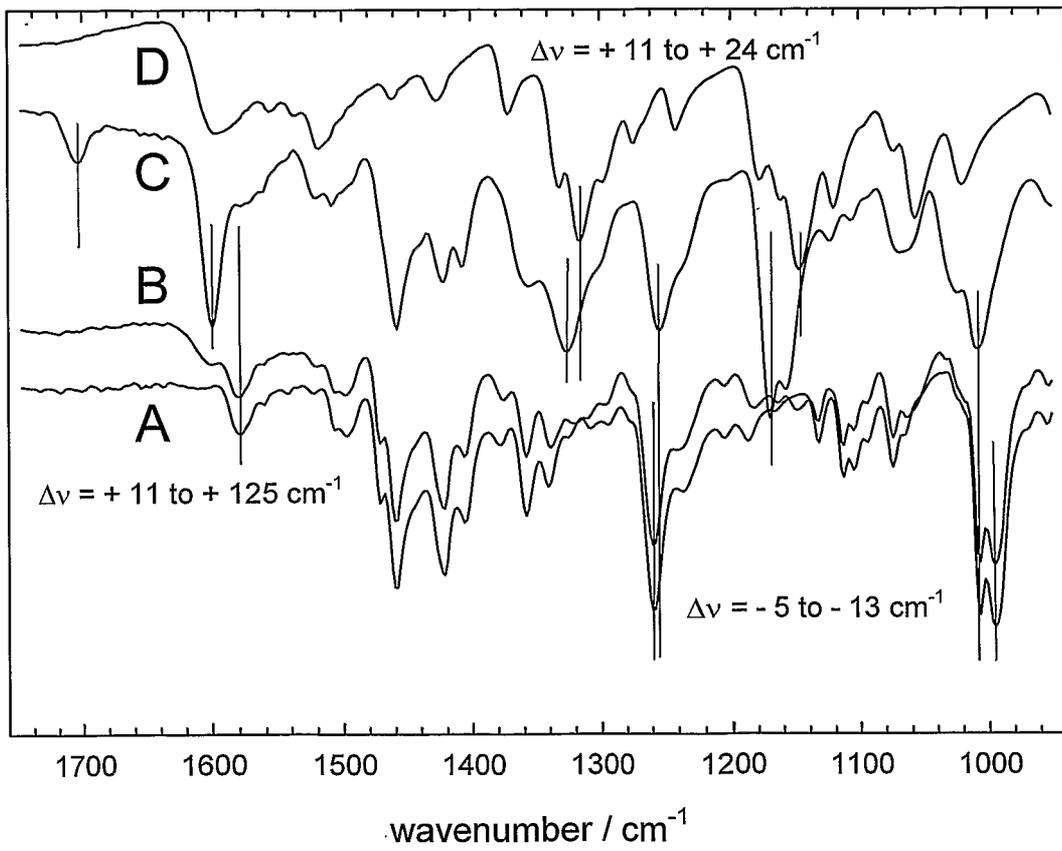


Fig. 12

9/11

**Fig. 13**

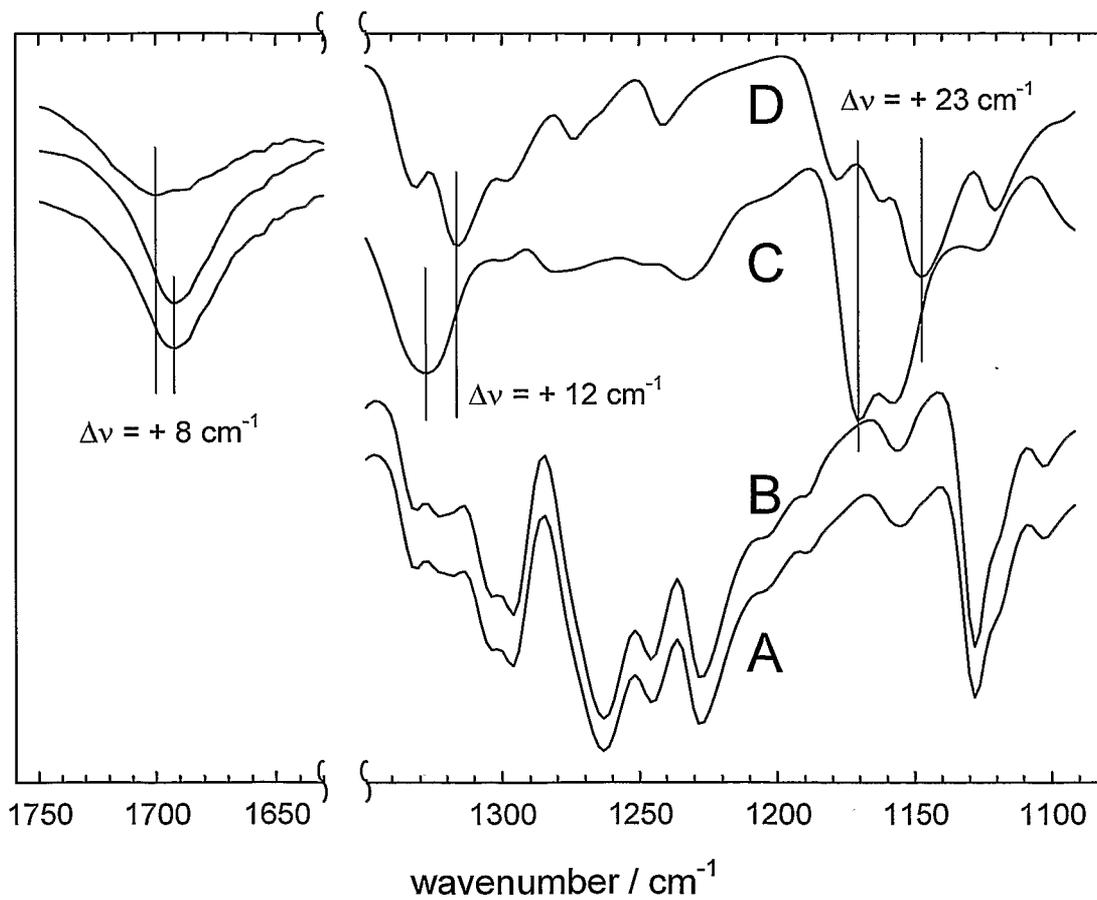


Fig. 14

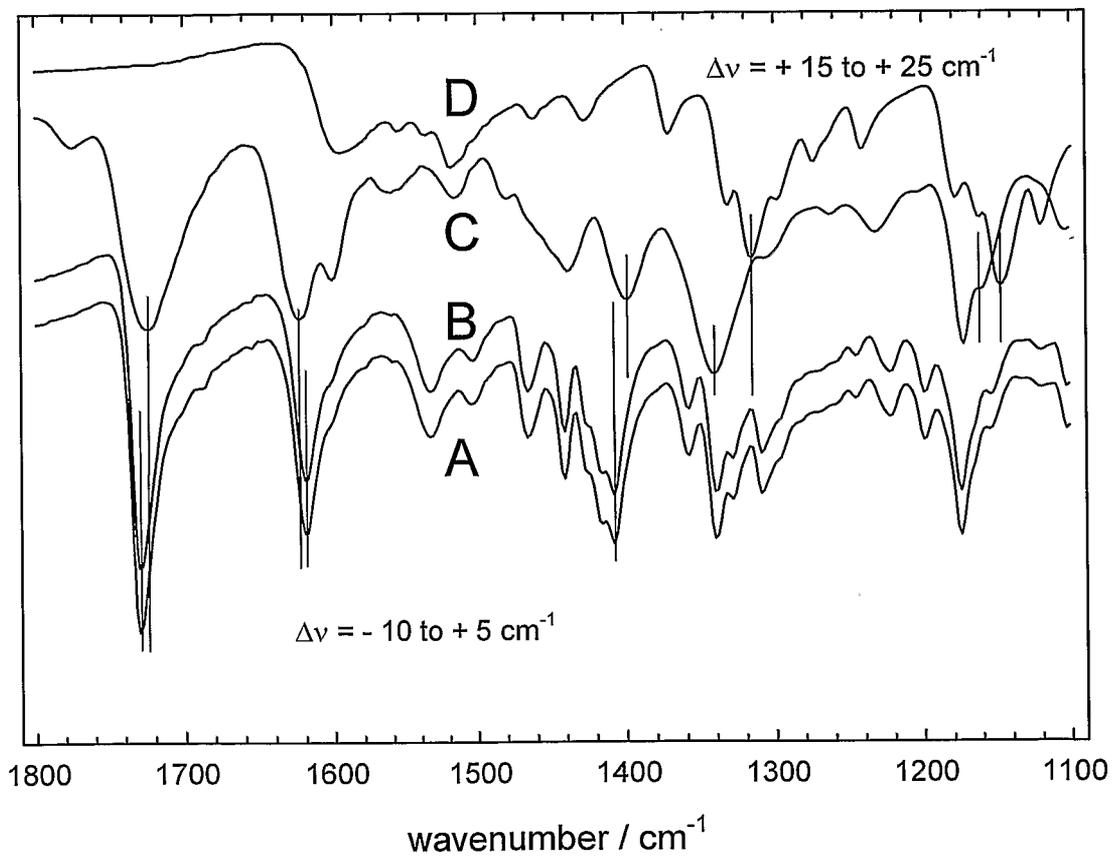


Fig. 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 2009/000126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC, WPI, TXTUS,XPESP, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006076097 A2 (NEKTAR THERAPEUTICS ; PALAKODATY SRINIVAS ; KORDIKOWSKI) 20.07.2006, paragraphs [107],[113],[120],[138]; example 10; figure 4.	21, 22 ,26-30
P,X	EP 1997479 A1 (HELM AG) 03.12.2008, paragraphs [47],[56].	21-30
A	US 2006165806 A1 (LIVERSIDGE et al.) 27.07.2006, paragraph [45],[121-122].	1-7, 21-30
A	WO 0067892 A1 (ASTRAZENECA AB ; BOISSIER CATHERINE ; GLAD HAAKAN) 16.11.2000, page 4, lines 18-33; page 11, lines 23-27; figure 1.	1-5, 8
A	US 2005085409 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS; KORDIKOWSKI ANDREAS ; GILBERT) 21.04.2005, paragraphs [13],[46]; example A, figures 2-3.	1, 8, 12-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

“E” earlier document but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2009 (12.06.2009)

Date of mailing of the international search report

(07/07/09)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M. García González

Telephone No. +34 91 349 53 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/000126

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006076097 A	20.07.2006	US 2006160871 A	20.07.2006 20.07.2006 20.07.2006
EP 1997479 A	03.12.2008	EP 20070010802	31.05.2007 31.05.2007 31.05.2007
US 2006165806 A	27.07.2006	CA 2594332 A AU 2006204083 A WO 2006074218 A MX 2007008212 A EP 1835890 A EP 20060717385 NO 20073780 A KR 20070118224 A CN 101132770 A JP 2008526855 T ZA 200705384 A	13.07.2006 13.07.2006 13.07.2006 16.08.2007 26.09.2007 05.01.2006 04.10.2007 14.12.2007 27.02.2008 24.07.2008 25.09.2008
WO 0067892 A	16.11.2000	CA 2368087 A AU 4792300 A EP 1191998 AB EP 20000930027 CN 1350475 A MXPA 01011099 A JP 2002543961 T US 6551532 B AU 759786 B NZ 515146 A AT 302647 T DE 60022195 T	16.11.2000 21.11.2000 03.04.2002 04.05.2000 22.05.2002 04.06.2002 24.12.2002 22.04.2003 01.05.2003 25.07.2003 15.09.2005 29.06.2006
US 2005085409 A	21.04.2005	WO 2004062785 A CA 2511363 A AU 2004204377 A GB 2398241 AB MX P EP 1583604 A EP 20040700483 JP 2006517465 T	29.07.2004 29.07.2004 29.07.2004 18.08.2004 12.09.2005 12.10.2005 07.01.2004 27.07.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/000126

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

B01J 2/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ES 2009/000126

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, B01J

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTUS, XPESP, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 2006076097 A2 (NEKTAR THERAPEUTICS ; PALAKODATY SRINIVAS ; KORDIKOWSKI) 20.07.2006, párrafos [107],[113],[120],[138]; ejemplo 10; figura 4.	21, 22, 26-30
P,X	EP 1997479 A1 (HELM AG) 03.12.2008, párrafos [47],[56].	21-30
A	US 2006165806 A1 (LIVERSIDGE et al.) 27.07.2006, párrafo [45],[121-122].	1-7, 21-30
A	WO 0067892 A1 (ASTRAZENECA AB ; BOISSIER CATHERINE ; GLAD HAAKAN) 16.11.2000, página 4, líneas 18-33; página 11, líneas 23-27; figura 1.	1-5, 8
A	US 2005085409 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS; KORDIKOWSKI ANDREAS ; GILBERT) 21.04.2005, párrafos [13],[46]; ejemplo A, figuras 2-3.	1, 8, 12-15

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

12 Junio 2009 (12.06.2009)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

07 DE JULIO DE 2009 (07/07/09)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

M. García González

N° de teléfono +34 91 349 53 15

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2009/000126

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2006076097 A	20.07.2006	US 2006160871 A	20.07.2006 20.07.2006 20.07.2006
EP 1997479 A	03.12.2008	EP 20070010802	31.05.2007 31.05.2007 31.05.2007
US 2006165806 A	27.07.2006	CA 2594332 A AU 2006204083 A WO 2006074218 A MX 2007008212 A EP 1835890 A EP 20060717385 NO 20073780 A KR 20070118224 A CN 101132770 A JP 2008526855 T ZA 200705384 A	13.07.2006 13.07.2006 13.07.2006 16.08.2007 26.09.2007 05.01.2006 04.10.2007 14.12.2007 27.02.2008 24.07.2008 25.09.2008
WO 0067892 A	16.11.2000	CA 2368087 A AU 4792300 A EP 1191998 AB EP 20000930027 CN 1350475 A MXPA 01011099 A JP 2002543961 T US 6551532 B AU 759786 B NZ 515146 A AT 302647 T DE 60022195 T	16.11.2000 21.11.2000 03.04.2002 04.05.2000 22.05.2002 04.06.2002 24.12.2002 22.04.2003 01.05.2003 25.07.2003 15.09.2005 29.06.2006
US 2005085409 A	21.04.2005	WO 2004062785 A CA 2511363 A AU 2004204377 A GB 2398241 AB MX P EP 1583604 A EP 20040700483 JP 2006517465 T	29.07.2004 29.07.2004 29.07.2004 18.08.2004 12.09.2005 12.10.2005 07.01.2004 27.07.2006

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

B01J 2/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)